(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-520427
(P2019-520427A)
(43)公表日　令和1年7月18日(2019.7.18)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 225/06	(2006.01)	C07D	225/06		4C034
A61K 31/395	(2006.01)	A61K	31/395		4C086
C07B 61/00	(2006.01)	C07B	61/00	300	4H039

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 66 頁）

(21)出願番号　特願2019-519971 (P2019-519971)
(86)(22)出願日　平成29年6月21日 (2017.6.21)
(85)翻訳文提出日　平成31年1月10日 (2019.1.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/038460
(87)国際公開番号　WO2017/223155
(87)国際公開日　平成29年12月28日 (2017.12.28)
(31)優先権主張番号　62/352,885
(32)優先日　平成28年6月21日 (2016.6.21)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　515212633
トビラ　セラピューティクス，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０，　サウス　サンフランシスコ，　ゲートウェイ　ブールバード　７０１，　スイート　３００
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾　憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合　康

最終頁に続く

(54)【発明の名称】精製されたセニクリビロク及びセニクリビロク製造のための精製された中間体

(57)【要約】
本開示は、ＣＣＲ５及び／またはＣＣＲ２拮抗作用を有する高純度の化合物、またはその塩、そのための高純度中間体、並びに該化合物の合成方法を含む。本開示は、高度に精製された化合物Ｉ、ラセミ体、または光学的に純粋な形態のＣＶＣ、並びにそのメタンスルホン酸塩（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）及び化合物Ｉの調製に有用な高度に精製された中間体化合物ＩＩの形成、並びにこれらの製造方法に関する。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ及び化合物Ｉ－ＭｓＯＨはラセミ体である。別の実施形態では、化合物Ｉ及び化合物Ｉ－ＭｓＯＨには、（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨと表される（Ｓ）－異性体などの光学活性なスルホキシドが含まれる。
【選択図】図１

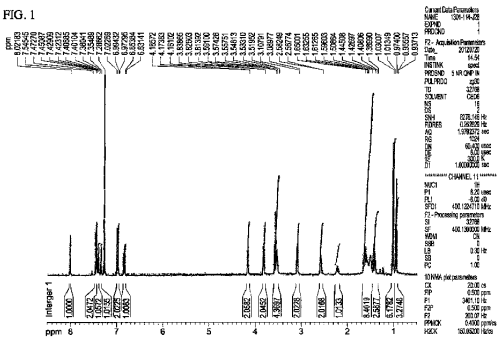


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上または約０．０１％以下の、８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）；
（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上または約０．０１％以下の、１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）；
（ｃ）約０．５０％以下約０．３０％以上の、４，４’－ビス（２－ブトキシエトキシ）ビフェニル（化合物ＶＩＩ）；及び
（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上または約０．０１％以下の、８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）；
のうちの１つ以上を含み、任意選択的には、
約０．５０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ）；及び
約０．５０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）；
のうちの一方または両方も更に含む、化合物８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）。
【請求項２】
（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；及び
（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ；
のうちの一方または両方を含み、任意選択的には、約０．５０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃも更に含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；
（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ；及び
（ｃ）約０．５０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ；
を含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
（ａ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；及び
（ｂ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ；
のうちの一方または両方を含み、任意選択的には、約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃも更に含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
（ａ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；
（ｂ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ；及び
（ｃ）約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ；
を含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩ；及び
（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩ；
のうちの一方または両方を含み、任意選択的には、約０．５０％以下の化合物ＩＸも更に含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩ；
（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩ；及び
（ｃ）約０．５０％以下の化合物ＩＸ；

を含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項８】
約０．０１％以下の化合物ＶＩＩＩを含み、任意選択的には、
約０．０５％以下の化合物ＶＩＩ；及び
約０．１５％以下の化合物ＩＸ；
のうちの一方または両方を更に含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項９】
（ａ）約０．０５％以下の化合物ＶＩＩ；
（ｂ）約０．０１％以下の化合物ＶＩＩＩ；及び
（ｃ）約０．１５％以下の化合物ＩＸ；
を含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０】
約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａを含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項１１】
約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａを含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項１２】
約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂを含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項１３】
約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂを含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項１４】
約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩを含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項１５】
約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩを含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項１６】
約０．０１％以下の化合物ＶＩＩＩを含む、請求項１に記載の化合物。
【請求項１７】
前記化合物ＩＩ－ＯＨが約９５．０％以上９６．０％以下の純度を有する、請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１８】
前記化合物ＩＩ－ＯＨが約９７．０％超の純度を有する、請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１９】
約９５．０％以上９６．０％以下の純度を有する化合物８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）。
【請求項２０】
４，４’－ビス（２－ブトキシエトキシ）ビフェニル（化合物ＶＩＩ）が０．２％以下で存在する、請求項１９に記載の化合物。
【請求項２１】
８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）が０．５０％以下で存在する、請求項１９または２０に記載の化合物。
【請求項２２】
８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）が０．５０％以下で存在する、請求項１９～２１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２３】

４，４’－ビス（２－ブトキシエトキシ）ビフェニル（化合物ＶＩＩ）が０．１０％以下で存在する；または８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）が０．１０％以下で存在する；または８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）が０．１５％以下で存在する、請求項１９～２２のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２４】

（ａ）０．５０％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）；

（ｂ）０．５０％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）；

（ｃ）０．５０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ）；

（ｄ）０．５０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）；及び／または

（ｅ）０．５０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）；

のうちの１つ以上を含む、請求項１９～２３のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２５】

８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）が０．１０％以下で存在する、請求項１９～２４のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２６】

１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）が０．１０％以下で存在する、請求項１９～２５のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２７】

８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ）が０．１０％以下で存在する、請求項１９～２６のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２８】

８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）が０．１０％以下で存在する、請求項１９～２７のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２９】

８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）が０．２０％以下で存在する、請求項１９～２８のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項３０】

（ａ）０．０５％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）；

（ｂ）０．０５％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）；

（ｃ）０．０５％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ）；
（ｄ）０．０５％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）；及び／または
（ｅ）０．１５％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）；
のうちの１つ以上を含む、請求項１９～２９のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項３１】

（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）；
（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）；
（ｃ）約０．５０％以下約０．３０％以上の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ）；
（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ）；
（ｅ）約０．５０％以下約０．４５％以上の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ）；
（ｆ）約０．５０％以下約０．４５％以上の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チオ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ）；
（ｇ）約０．５０％以下約０．４５％以上の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ）；及び
（ｈ）約０．５０％以下約０．４５％以上の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）；
のうちの１つ以上を含む、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）アセチル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせ。

【請求項３２】

１．０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）を更に含む、請求項３１に記載の化合物。

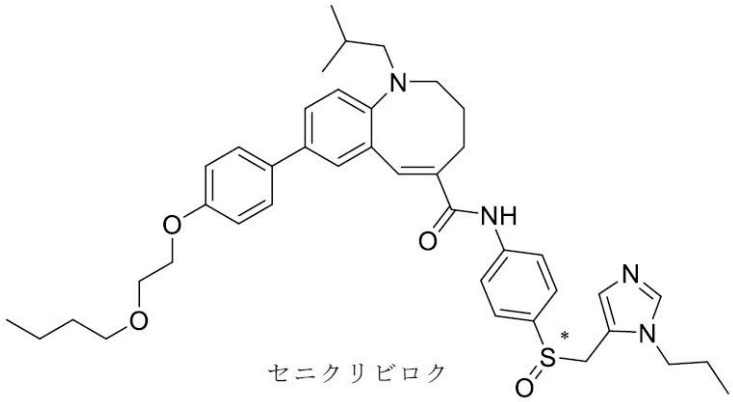
【請求項３３】
０．５０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）が存在する、請求項３２に記載の化合物。
【請求項３４】
２０００ｐｐｍ以下の４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）を更に含む、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３５】
４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）が１５００ｐｐｍ以下で存在する、請求項３４に記載の化合物。
【請求項３６】
２．０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルホニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ）を更に含む、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３７】
１．０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルホニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ）が存在する、請求項３６に記載の化合物。
【請求項３８】
化合物（ｂ）～（ｈ）のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．１０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）が存在する、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３９】
化合物（ａ）及び（ｃ）～（ｈ）のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．１０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）が存在する、請求項３１に記載の化合物。
【請求項４０】
化合物（ａ）～（ｂ）及び（ｄ）～（ｈ）のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．１５％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ）が存在する、請求項３１に記載の化合物。
【請求項４１】
化合物（ａ）～（ｃ）及び（ｅ）～（ｈ）のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．１５％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ）が存在する、請求項３１に記載の化合物。
【請求項４２】
化合物（ａ）～（ｄ）及び（ｆ）～（ｈ）のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．３０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ）が存在する、請求項３１に記載の化合物。

【請求項４３】
化合物（ａ）～（ｅ）及び（ｇ）～（ｈ）のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．３０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チオ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ）が存在する、請求項３１に記載の化合物。
【請求項４４】
化合物（ａ）～（ｆ）及び（ｈ）のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．２０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ）が存在する、請求項３１に記載の化合物。
【請求項４５】
化合物（ａ）～（ｇ）のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．１５％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）が存在する、請求項３１に記載の化合物。
【請求項４６】
化合物（ｃ）～（ｈ）のうちの１つ以上が存在することを条件として、
（ｉ）０．３０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）；
（ｉｉ）０．０５％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）；及び
（ｉｉｉ）０．０５％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）；
のうちの１つ以上を含む、請求項３１に記載の化合物。
【請求項４７】
化合物（ａ）～（ｂ）のうちの１つ以上が存在することを条件として、
（ｉ）１３００ｐｐｍ以下の４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）；
（ｉｉ）０．１０％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ）；
（ｉｉｉ）０．１０％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ）；
（ｉｖ）０．２０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ）；
（ｖ）０．８０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルホニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサ

ミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ）；
（ｖｉ）０．２０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チオ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ）；
（ｖｉｉ）０．１５％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ）；及び
（ｖｉｉｉ）０．１０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）；
のうちの１つ以上を含む、請求項３１に記載の化合物。
【請求項４８】
ＭｓＯＨから生じるメシレートエステルが０．００１％以下または１０ｐｐｍ以下で存在する、請求項３１～４７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４９】
前記化合物が（Ｓ）－８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）である、請求項３１～４８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５０】
０．５％以下の（Ｒ）－８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）が存在する、請求項４９に記載の化合物。
【請求項５１】
０．２％以下の（Ｒ）－８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）が存在する、請求項５０に記載の化合物。
【請求項５２】
５．０重量％以下または２．０重量％以下の水分を含む、請求項５１に記載の化合物。
【請求項５３】
８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）が、（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）ボロン酸（化合物Ｖ－ＯＨ）を、８－ブロモ－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸と反応させることにより調製される、請求項１に記載の化合物。
【請求項５４】
８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）が、２，４，６－トリス（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（化合物Ｖ－３）を、８－ブロモ－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸と反応させることにより調製され

る、請求項１に記載の化合物。
【請求項５５】
８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）が、（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）ボロン酸（化合物Ｖ－ＯＨ）と２，４，６－トリス（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（化合物Ｖ－３）との混合物を、８－ブロモ－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸と反応させることにより調製される、請求項１に記載の化合物。
【請求項５６】
（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）ボロン酸（化合物Ｖ－ＯＨ）が結晶形態の化合物Ｖ－ＯＨである、請求項５３または５５に記載の化合物。
【請求項５７】
２，４，６－トリス（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（化合物Ｖ－３）が結晶形態の化合物Ｖ－３である、請求項５４または５５に記載の化合物。
【請求項５８】
（ａ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；及び
（ｂ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ；
のうちの一方または両方を含み、任意選択的には約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを更に含む、請求項５３～５７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５９】
（ａ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；
（ｂ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ；及び
（Ｃ）約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ；
を含む、請求項５３～５７のいずれか１項に記載の化合物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１６年６月２１日出願の米国仮特許出願第６２／３５２，８８５号に基づく優先権を主張する。この開示はあらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。
本開示は、ＣＣＲ５及び／またはＣＣＲ２拮抗作用を有する精製された化合物、またはその塩、ならびに化合物を製造するための精製された中間体に関する。
【背景技術】
【０００２】
セニクリビロク（ＣＶＣ）は、ＣＣＲ５及びＣＣＲ２受容体を阻害し、ＨＩＶウイルスなどのウイルスのヒト細胞の中への侵入を防止することが知られている（米国特許第８，１８３，２７３号）。ＣＶＣの合成は、これまでに米国特許出願第１０／５０６，９５５号及び国際特許出願公開第２００１０１７９４７号の中でも開示されている。

【化１】



セニクリビロク

【０００３】

本開示は、精製されたＣＶＣ、ＣＶＣ塩（ＣＶＣメタンスルホン酸塩等）、または関連類似体、及び前記調製のための精製された中間体を提供する。

【０００４】

ＣＶＣ、ＣＶＣ塩、及び関連類似体を合成する従来の方法は、望ましくない不純物の存在をもたらした。そのため、高純度のＣＶＣ、そのための精製された中間体、及びその製造方法が必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【特許文献１】国際公開第２００１／０１７９４７号

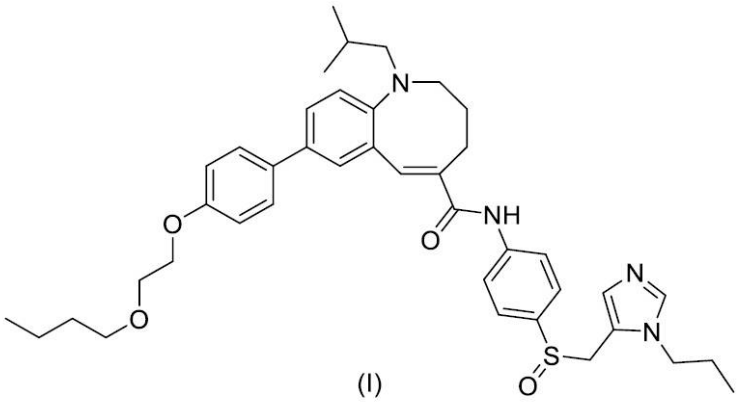
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

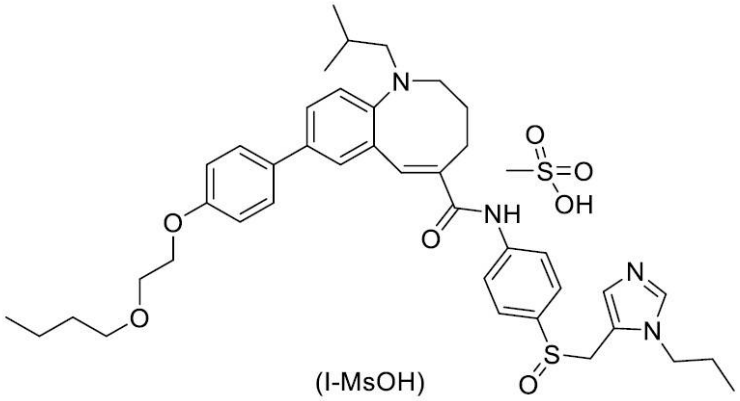
【０００６】

本開示は、高度に精製された化合物Ｉ、ラセミ体、または光学的に純粋な形態のＣＶＣ、並びにそのメタンスルホン酸塩（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）及び化合物Ｉの調製に有用な高度に精製された中間体化合物ＩＩの形成、並びにこれらの製造方法に関する。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ及び化合物Ｉ－ＭｓＯＨはラセミ体である。別の実施形態では、化合物Ｉ及び化合物Ｉ－ＭｓＯＨには、（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨと表される（Ｓ）－異性体などの光学活性なスルホキシドが含まれる。

【化２】



(I)

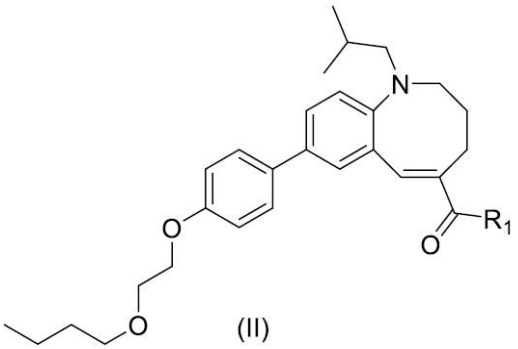


(I-MsOH)

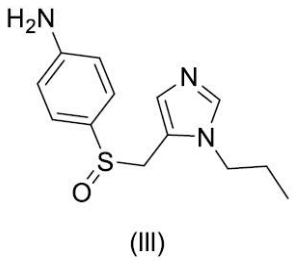
【０００７】

化合物Iは、化合物IIと化合物IIIとの間の反応により合成される：

【化３】



(II)



(III)

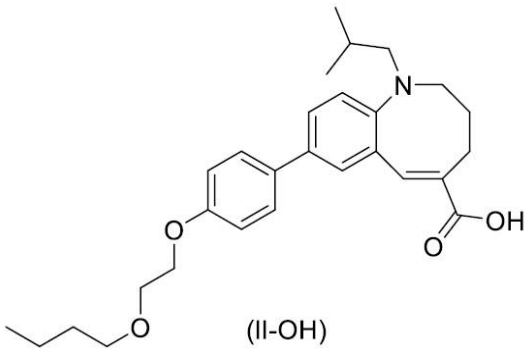
【０００８】

式中、R_1は、H、OH、Cl、Br、OR_2、$OCOR_2$、及びNHR_2からなる群から選択され；R_2は、H、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールからなる群の中から選択される。

【０００９】

化合物Ｉは、R_1＝ＯＨである化合物ＩＩ（化合物ＩＩ－ＯＨ）と、化合物ＩＩＩとの間の反応により合成される。

【化４】

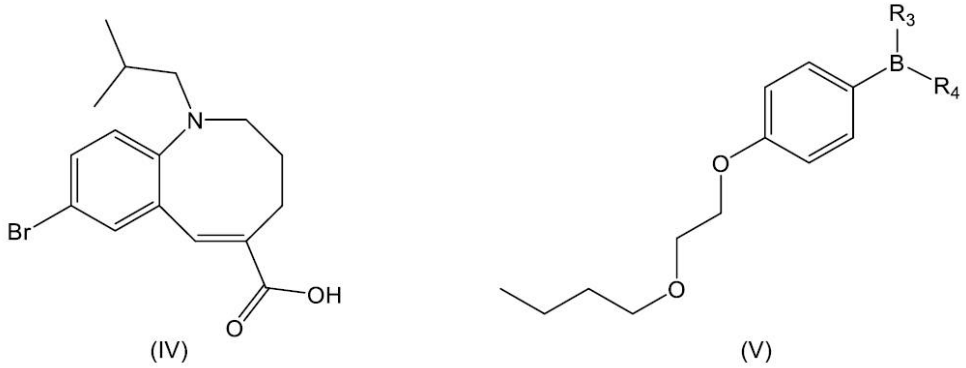


(II-OH)

【００１０】

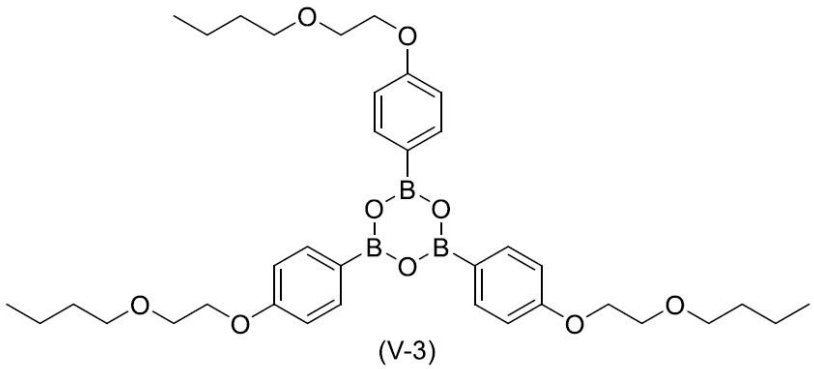
化合物ＩＩ－ＯＨは、化合物ＩＶと、化合物Ｖ及び／または化合物Ｖ－３との間の反応により合成される：

【化５】



(IV)

(V)



(V-3)

【００１１】

式中、R_3はAr_1またはOR_5であり；R_4はAr_2またはOR_6であり；R_5及びR_6は、独立してH、アルキル、及び置換アルキルからなる群から選択されるか、R_5とR_6が一緒になって任意選択的に置換されていてもよいアルキルまたは任意選択的に置換されていてもよいアリールを形成し；Ar_1及びAr_2は独立してアリールまたは置換アリールである。

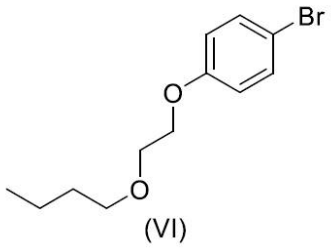
【００１２】

いくつかの実施形態では、化合物ＶについてR_3とR_4が共にＯＭｅであるか共にＯＨであり、これらはそれぞれ化合物Ｖ－ＯＭｅまたは化合物Ｖ－ＯＨと表される。

【００１３】

いくつかの実施形態では、化合物Ｖは化合物ＶＩから合成される。

【化６】

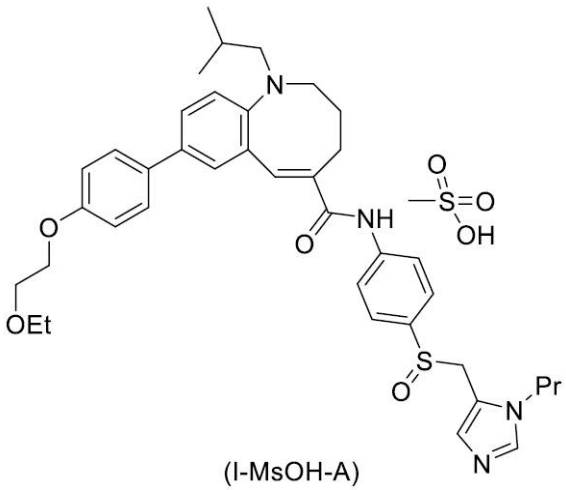


(VI)

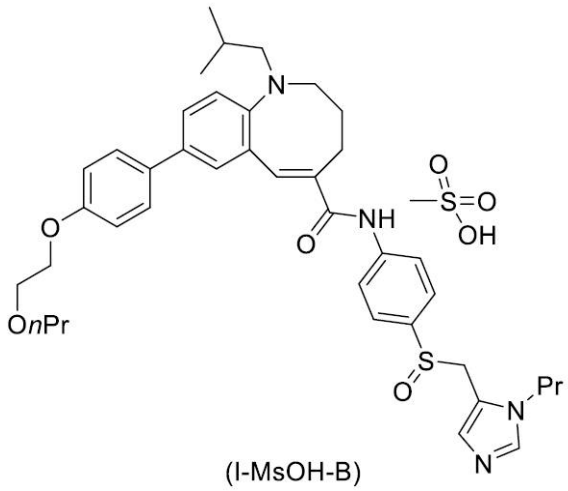
【００１４】

本開示は、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ、（Ｒ）－Ｉ－ＭｓＯＨ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸにより表される不純物、及びＭｓＯＨから生じるメシレートエステルを最小限にするためのプロセスルートに関する。

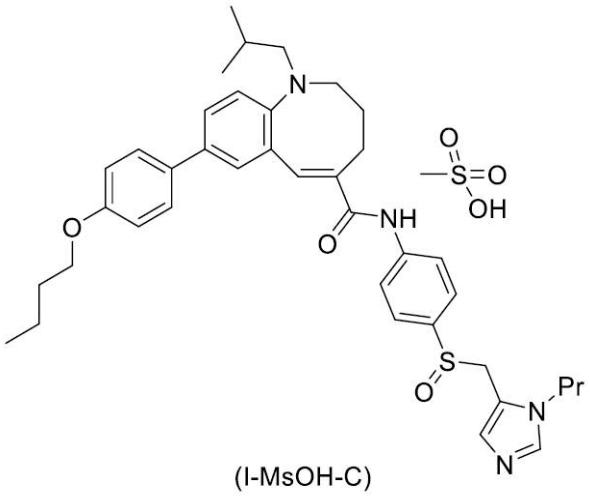
【化７】



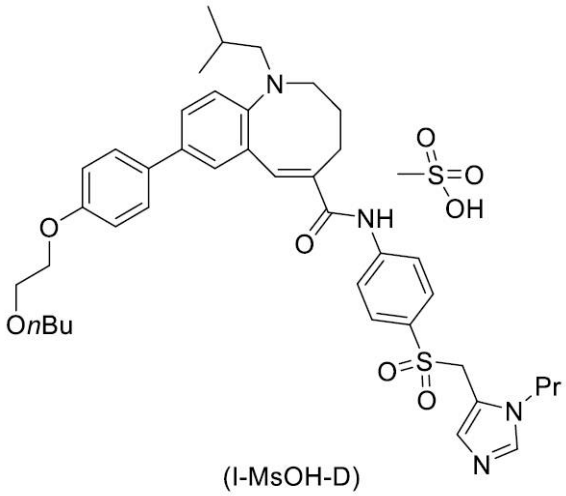
(I-MsOH-A)



(I-MsOH-B)

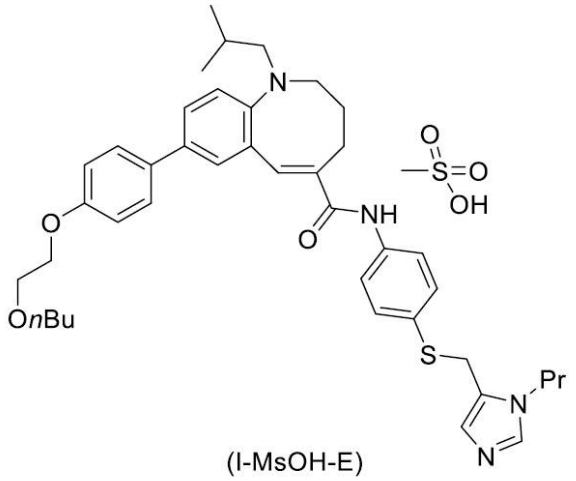


(I-MsOH-C)

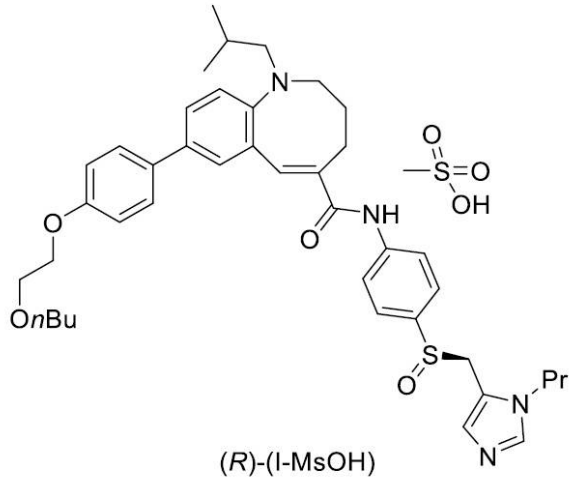


(I-MsOH-D)

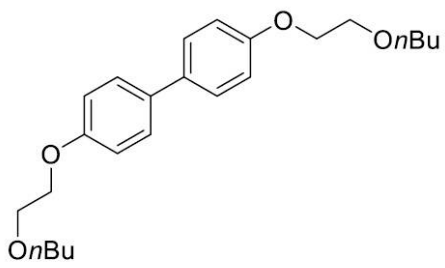
【化８】



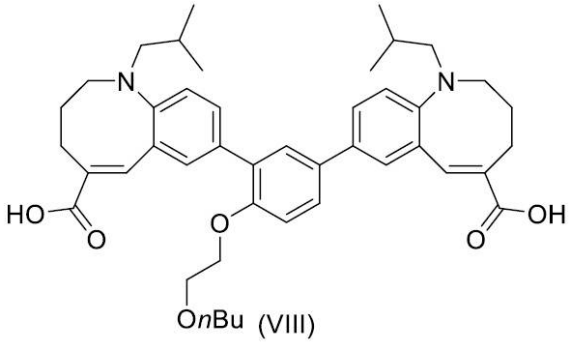
(I-MsOH-E)



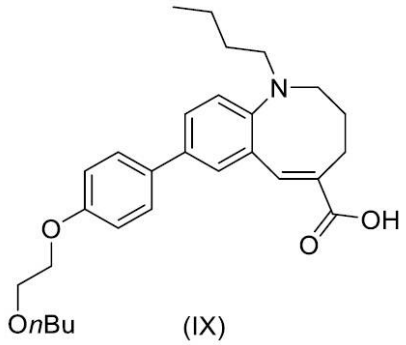
(*R*)-(I-MsOH)



(VII)



(VIII)



(IX)

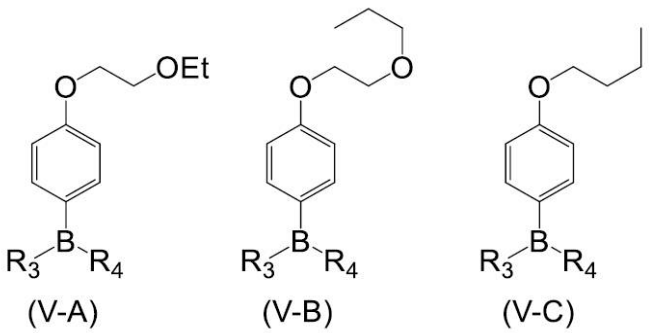
【００１５】

本開示は、高度に精製された８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）の調製方法を含む。例えば、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成は、ジメチル（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）ボロネート（化合物Ｖ－ＯＭｅ）の形成を含み、これは引き続き高純度の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）の形成において使用される。

【００１６】

化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）ボロネート（化合物Ｖ－ＯＭｅ）及び／または（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）ボロン酸（化合物Ｖ－ＯＨ）及び／または２，４，６－トリス（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（化合物Ｖ－３）から調製される。化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、化合物Ｖ－ＯＨ及び／または化合物Ｖ－３から調製される。化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、化合物Ｖ－Ａ、Ｖ－Ｂ、及び／またはＶ－Ｃを本質的に含まない化合物Ｖ－ＯＨ及び／または化合物Ｖ－３から調製される：

【化９】



（式中、R_3及びR_4は共にＯＭｅまたはＯＨである）。

【００１７】

いくつかの実施形態では、化合物Ｖは、ａ）加熱しながらテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）中でマグネシウムを活性化すること、ｂ）加熱しながら１－ブロモ－４－（２－ブトキシエトキシ）ベンゼン（化合物ＶＩ）の一部を工程ａ）の混合物に添加することによりグリニャール形成を開始すること、ｃ）加熱しながら残りの化合物ＶＩをゆっくり添加し続けること、ｄ）工程ｃ）の混合物を約－２５℃まで冷却し、トリメトキシボランをゆっくり添加すること、及びｅ）工程ｄの混合物を約－２５℃で約１時間撹拌し、その後約１時間約２０℃まで反応を温めること、により調製される。

【００１８】

いくつかの実施形態では、使用される化合物ＶＩとトリメトキシボランとのモル比は約１：１である。

【００１９】

いくつかの実施形態では、工程ｂ）及び／または工程ｃ）において無希釈の化合物ＶＩが使用される。別の実施形態では、工程ｃ）は、反応を約５５℃で約３時間～約５時間撹拌することを必要とする。

【００２０】

ある実施形態では、本明細書に記載の通りに合成された化合物Ｖは、その後化合物ＩＩ－ＯＨの合成に利用される。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、ａ）化合物Ｖの溶液に塩基性水溶液を添加することによって二相混合物を形成すること、ｂ）工程ａ）の混合物に触媒及び配位子を添加すること、ｃ）８－ブロモ－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＶ）を工程ｂ）の混合物に添加し、反応混合物を加熱すること、並びにｄ）工程ｃ）の混合物を酸性にすること、により調製される。いくつかの実施形態では、工程ａ）で使用される塩基は、リン酸カリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム、フッ化カリウム、水酸化カリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、重炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、工程ｂ）で使用される触媒は、酢酸パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、トリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、塩化パラジウム、パラジウムアセチルアセトナート、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、工程ｂ）で使用される配位子は、トリ（ｏ－トリル）ホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリ（ｔ－ブチル）ホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、ピリジン、ビピリジン、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。別の実施形態では、工程ｂ）の触媒系は、酢酸パラジウム及びトリ（ｏ－トリル）ホスフィンを含む。

【００２１】

いくつかの実施形態では、触媒対配位子の比率は約１：２である。別の実施形態では、工程ｂ）で使用される触媒は、化合物ＩＶに対して約０．００１当量（ｅｑｕｉｖ）～約

２．５００当量の量である。更なる実施形態では、触媒は、化合物ＩＶに対して約０．００１当量～約０．００５当量の量で使用される。いくつかの実施形態では、工程ａ）の後に工程ｄ）まで、または工程ａ）～ｄ）の任意の間に窒素が反応に吹き込まれる。

【００２２】

いくつかの実施形態では、化合物Ｖは、化合物ＩＩ－ＯＨの形成において化合物ＩＶに対して約１．５当量～約２．２当量の量で使用される。別の実施形態では、工程ｃ）の加熱は、６５℃以下で約２時間～約６時間維持され、化合物ＩＩ－ＯＨへの高い変換率が保証される。

【００２３】

別の実施形態では、工程ｄ）の後の精製工程の間に、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）と共にまたはＣｅｌｉｔｅ（登録商標）なしで、化合物ＩＩ－ＯＨを含む反応混合物に炭が添加される。また別の実施形態では、炭及び／またはＣｅｌｉｔｅ（登録商標）と化合物ＩＩ－ＯＨとを含む混合物が撹拌され、その後濾過される。ある実施形態では、炭対Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）の比率は約１：２である。

【００２４】

別の実施形態では、工程ｄ）の後の精製工程の間に、化合物ＩＩ－ＯＨを含む反応混合物にＣｅｌｉｔｅ（登録商標）が添加され、撹拌され、その後濾過される。ある実施形態では、工程ｄ）の後の精製工程の間に、反応混合物は全ての固体粒子を除去するために濾過される。

【００２５】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨの精製には、貧溶媒再結晶及び／または高温再結晶が含まれる。いくつかの実施形態では、粗生成物質を得るために貧溶媒再結晶において使用される貧溶媒はヘプタンである。別の実施形態では、高温再結晶は、ｉ）貧溶媒再結晶で得られた粗生成物質を、約７０℃で非プロトン性極性溶媒及び短鎖アルコールを用いて溶解させる工程、ｉｉ）工程ｉ）の混合物の温度を約３時間～約７時間かけて約２０℃まで下げる工程、並びにｉｉｉ）工程ｉｉ）の混合物を約２０℃で約２時間～約６時間撹拌する工程、を含む。ある実施形態では、非プロトン性溶媒は酢酸エチルである。別の実施形態では、短鎖アルコールはイソプロパノールである。

【００２６】

本開示は、更に、８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）の調製方法も記述する。本開示の化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成方法は、ａ）塩基の存在下で化合物ＩＩを４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）と反応させて８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド（化合物Ｉ）を形成すること、ｂ）水溶液で工程ａ）をクエンチすること、ｃ）メタンスルホン酸を添加すること、及びｄ）化合物Ｉ－ＭｓＯＨを結晶化すること、を含む。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩのR_1は、Ｈ、ＯＨ、Ｃｌ、Ｂｒ、OR_2、$OCOR_2$、及びNHR_2からなる群から選択され、化合物ＩＩのR_2は、Ｈ、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールからなる群から選択される。

【００２７】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＩのR_1はＣｌである。ある実施形態では、化合物ＩＩの合成は、ｉ）化合物ＩＩ－ＯＨを溶媒に溶解する工程、及びｉｉ）工程ｉ）の混合物に塩素化試薬を添加する工程、を含む。いくつかの実施形態では、塩素化試薬は、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、ホスゲン、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。ある実施形態では、塩素化試薬は塩化チオニルである。いくつかの実施形態では、塩素化試薬は、化合物ＩＩ－ＯＨに対して約１

．０当量～約１．２当量で使用される。
【００２８】
いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成の工程ａ）では、溶媒としてジクロロメタンが使用される。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成の工程ａ）では、塩基としてピリジンが使用される。また別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成の工程ａ）では、光学的に純粋な（Ｓ）－化合物ＩＩＩが化合物ＩＩＩとして使用される。
【００２９】
いくつかの実施形態では、使用される化合物ＩＩＩの量は、化合物ＩＩ－ＯＨに対して約１．０当量～約１．２当量である。いくつかの実施形態では、使用されるメタンスルホン酸の量は、化合物ＩＩ－ＯＨに対して約０．９７当量～約１．０２当量である。別の実施形態では、メタンスルホン酸と化合物ＩＩ－ＯＨとの比率は約１：１である。
【００３０】
いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成の工程ｂ）では、水溶液としてのクエン酸が使用される。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成の工程ｂ）には、化合物Ｉを抽出し、抽出された溶液を３Åのモレキュラーシーブで乾燥することが更に含まれる。
【００３１】
いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成の結晶化工程ｄ）において種結晶として使用するために、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの純粋な試料が使用される。いくつかの実施形態では、工程ｄ）の種結晶が添加された結晶化溶液は、約０℃で攪拌することで結晶化を生じさせ、形成された結晶を回収し、回収した結晶を冷却した酢酸エチルで洗浄する工程を更に含む。ある実施形態では、形成された結晶は濾過によって回収される。
【００３２】
別の実施形態では、工程ｄ）の後に高温再結晶を用いることによる追加的な精製が必要とされる。化合物Ｉ－ＭｓＯＨの高温再結晶は、ｉ）工程ｄ）で得られた化合物Ｉ－ＭｓＯＨの粗結晶を約７０℃でアセトニトリルに溶解すること、ｉｉ）工程ｉ）の混合物の温度を約１時間かけて約５０℃～約５５℃まで下げること、ｉｉｉ）化合物Ｉ－ＭｓＯＨを用いて工程ｉｉ）に種結晶を添加すること、ｉｖ）約５０℃～約５５℃で約６時間撹拌すること、ｖ）工程ｉｉｉの混合物の温度を約２０℃まで下げること、ｖｉ）約２０℃で約８時間撹拌すること、ｖｉｉ）濾過により化合物Ｉ－ＭｓＯＨの結晶を回収すること、ｖｉｉｉ）結晶を冷アセトニトリルで洗浄すること、を含む。
【００３３】
本開示は、その純度及び不純物の量により特徴付けることができる、８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）について記述する。ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上または約０．０１％以下の、８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）；（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上または約０．０１％以下の、１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）；（ｃ）約０．５０％以下約０．３０％以上の、４，４’－ビス（２－ブトキシエトキシ）ビフェニル（化合物ＶＩＩ）；及び（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上または約０．０１％以下の、８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）；のうちの１つ以上を含み、任意選択的には、約０．５０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ）；及び約０．５０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］

アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）；のうちの一方または両方も更に含む。

【００３４】

ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；及び（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ；のうちの一方または両方を含み、任意選択的には約０．５０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃも更に含む。別の実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ；及び（ｃ）約０．５０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ；を含む。

【００３５】

ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、（ａ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；及び（ｂ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂのうちの一方または両方を含み、任意選択的には約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃも更に含む。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、（ａ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；（ｂ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ；及び（ｃ）約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ；を含む。

【００３６】

ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩ；及び（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩ；のうちの一方または両方を含み、任意選択的には約０．５０％以下の化合物ＩＸも更に含む。別の実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩ；（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩ；及び（ｃ）約０．５０％以下の化合物ＩＸを含む。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、約０．０１％以下の化合物ＶＩＩＩを含み、任意選択的には（ｉ）約０．０５％以下の化合物ＶＩＩ、及び（ｉｉ）約０．１５％以下の化合物ＩＸのうちの一方または両方も更に含む。更なる実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、（ａ）約０．０５％以下の化合物ＶＩＩ；（ｂ）約０．０１％以下の化合物ＶＩＩＩ；及び（ｃ）約０．１５％以下の化合物ＩＸを含む。

【００３７】

ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａを含む。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａを含む。

【００３８】

ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂを含む。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂを含む。

【００３９】

ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩを含む。ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩを含む。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは０．０１％以下の化合物ＶＩＩＩを含む。

【００４０】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約９５．０％以上約９６．０％以下の純度を有する。また別の実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約９７．０％より高い純度を有する。

【００４１】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約９５．０％以上約９６．０％以下の純度を有し、４，４’－ビス（２－ブトキシエトキシ）ビフェニル（化合物ＶＩＩ）を０．２０％以下で含む。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約９５．０％以上約９６．０％以下の純度を有し、８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェ

ニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）を０．５０％以下で含む。ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約９５．０％以上約９６．０％以下の純度を有し、８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）を０．５０％以下で含む。

【００４２】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約９５．０％以上約９６．０％以下の純度を有し、４，４’－ビス（２－ブトキシエトキシ）ビフェニル（化合物ＶＩＩ）ｔを０．１０％以下で；または８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）を０．１０％以下で；または８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）を０．１５％以下で含む。別の実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、約９５．０％以上約９６．０％以下の純度を有し、（ａ）０．５０％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）；（ｂ）０．５０％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）；（ｃ）０．５０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ）；（ｄ）０．５０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）；及び／または（ｅ）０．５０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）；のうちの１つ以上を含む。

【００４３】

ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約９５．０％以上約９６．０％以下の純度を有し、化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａを０．１０％以下で含む。別の実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約９５．０％以上約９６．０％以下の純度を有し、化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを０．１０％以下で含む。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約９５．０％以上約９６．０％以下の純度を有し、化合物ＶＩＩＩを０．１０％以下で含む。更なる実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約９５．０％以上約９６．０％以下の純度を有し、化合物ＩＸを０．２０％以下で含む。

【００４４】

別の実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは約９５．０％以上約９６．０％以下の純度を有し、（ａ）０．０５％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）；（ｂ）０．０５％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）；（ｃ）０．０５％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ）；（ｄ）０．０５％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）；及び／または（ｅ）０．１５％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）；のうちの１つ以上を含む。

【００４５】

本開示は、８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（２－（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）アセチル）フェニル）－１

，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）について記述し、これはその純度及び不純物の量により特徴付けることができる。ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせであり、前記化合物は、（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）；（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）；（ｃ）約０．５０％以下約０．３０％以上の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ）；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ）；（ｅ）約０．５０％以下約０．４５％以上の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ）；（ｆ）約０．５０％以下約０．４５％以上の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チオ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ）；（ｇ）約０．５０％以下約０．４５％以上の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ）；及び（ｈ）約０．５０％以下約０．４５％以上の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）；のうちの１つ以上を含む。

【００４６】

ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、１．０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）を含む。また別の実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、２０００ｐｐｍ以下の４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）を含む。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩＩは１５００ｐｐｍ以下で存在する。

【００４７】

ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、２．０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルホニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ）を含む。いくつかの実施形態では、化

合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄは１．０％以下で存在する。

【００４８】

ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＸ；（ｃ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ；（ｅ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ；（ｆ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ；（ｇ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ；及び（ｈ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ；のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．１０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）を含む。

【００４９】

ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩ；（ｃ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ；（ｅ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ；（ｆ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ；（ｇ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ；及び（ｈ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ；のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．１０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）を含む。

【００５０】

ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩ；（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＸ；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ；（ｅ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ；（ｆ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ；（ｇ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ；及び（ｈ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ；のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．１０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）を含む。

【００５１】

ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩ；（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＸ；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ；（ｃ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ；（ｅ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ；（ｆ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ；（ｇ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ；及び（ｈ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ；のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．１５％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホ

ネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ）を含む。
【００５２】
ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩ；（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＸ；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ；（ｃ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ；（ｆ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ；（ｇ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ；及び（ｈ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ；のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．３０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ）を含む。
【００５３】
ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩ；（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＸ；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ；（ｃ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ；（ｅ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ；（ｇ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ；及び（ｈ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ；のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．３０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チオ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ）を含む。
【００５４】
ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩ；（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＸ；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ；（ｃ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ；（ｅ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ；（ｆ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ；及び（ｈ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ；のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．２０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ）を含む。
【００５５】
ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩ；（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＸ；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ；（ｃ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ；（ｅ）約０．５

０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ；（ｆ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ；及び（ｇ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ；のうちの１つ以上が存在することを条件として、０．１５％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）を含む。

【００５６】

ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、（ｃ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ；（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ；（ｅ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ；（ｆ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ；（ｇ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ；及び（ｈ）約０．５０％以下約０．４５％以上の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ；のうちの１つ以上が存在することを条件として、次の化合物：（ｉ）０．３０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）；（ｉｉ）０．０５％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）；及び（ｉｉｉ）０．０５％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）；のうちの１つ以上を含む。

【００５７】

ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、化合物（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩ及び（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＸのうちの１つ以上が存在することを条件として、次の化合物：（ｉ）１３００ｐｐｍ以下の４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）；（ｉｉ）０．１０％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ）；（ｉｉｉ）０．１０％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ）；（ｉｖ）０．２０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ）；（ｖ）０．８０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルホニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ）；（ｖｉ）０．２０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チオ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ）；（ｖｉｉ）０．１５％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェ

ニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ）；及び（ｖｉｉｉ）０．１０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）を含む。

【００５８】

ある実施形態では、９６．０％以上または９８．５％以上またはそれより高い純度を有する化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせは、ＭｓＯＨから生じるメシレートエステルを０．００１％以下、または１０ｐｐｍ以下で含む。

【００５９】

ある実施形態では、本明細書に開示の化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、（Ｓ）－８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）である。いくつかの実施形態では、（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、０．５％以下の（Ｒ）－８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）を含む。いくつかの実施形態では、（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、０．２％以下の（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨを含む。

【００６０】

いくつかの実施形態では、（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは５．０重量％以下または２．０重量％以下の含水率を有する。

【図面の簡単な説明】

【００６１】

【図１】（Ｓ）－化合物ＩＩ－ＯＨのプロトンＮＭＲ（核磁気共鳴分光法）スペクトルである。

【図２】化合物Ｖ－３（上）、D_2Oを有する化合物Ｖ－３（中央）、及び化合物ＩＩ－ＯＨ（下）のプロトンＮＭＲスペクトルである。

【図３】図２のＮＭＲスペクトルの芳香族領域の拡大である。

【発明を実施するための形態】

【００６２】

定義

以降の用語は当業者に十分に理解されると考えられるが、本開示の主題を説明し易くするために以下の定義が示される。

【００６３】

用語「ａ」または「ａｎ」は、１つ以上のその存在を指す。例えば「ハロゲン」は、１つ以上のハロゲンまたは少なくとも１つのハロゲンを指す。そのため、用語「１つ（ａまたはａｎ）」、「１つ以上」、及び「少なくとも１つ」は、本明細書では互換的に使用される。更に、不定冠詞「ａ」または「ａｎ」による「アルキル基」への言及は、文脈上明らかに１つ及び１つのみのアルキル基が存在することを必要としない限り、２つ以上のアルキル基が存在する可能性を排除するものではない。

【００６４】

本明細書において、本明細書及び請求項及びその連結において使用される動詞「含む」は、その単語に続く項目が含まれることを意味するために非限定的な意味で使用されるが、具体的に述べられていない項目は除外されない。

【００６５】

本明細書で使用される「アルキル基」という語句は、１個から最大約１０個の炭素原子を有する直鎖、分岐鎖、または環状の炭化水素を指す。アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのＣ１～Ｃ１０アルキル基が挙げられる。

【００６６】

本明細書で使用される「アリール基」という語句は、６個から最大１４個の炭素原子を有する芳香族基を指す。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フルオレニルなどが挙げられる。

【００６７】

本明細書において、任意選択的に置換されていてもよいアルキル基及び任意選択的に置換されていてもよいアリール基における「置換基（複数可）」という語句には、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、ニトロ基、シアノ基、任意選択的に置換されていてもよいヒドロキシル基（例えばヒドロキシル基、Ｃ１～Ｃ４アルコキシ等）、任意選択的に置換されていてもよいチオール基（例えばチオール、Ｃ１～Ｃ４アルキルチオ等）、任意選択的に置換されていてもよいアミノ基（例えばアミノ、モノ－Ｃ１～Ｃ４アルキルアミノ、ジ－Ｃ１～Ｃ４アルキルアミノ、５または６員環のアミノ基（ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、及びイミダゾールなど）等）、任意選択的にエステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例えばカルボキシル、Ｃ１～Ｃ４アルキルカルボニル、カルバモイル、モノ－Ｃ１～Ｃ４アルキルカルバモイル、ジ－Ｃ１～Ｃ４アルキルカルバモイル等）、任意選択的にハロゲン化されていてもよいＣ１～Ｃ４アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ基、ブトキシ基、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ等）、任意選択的にハロゲン化されていてもよいＣ１～Ｃ４アルコキシ－Ｃ１～Ｃ４アルコキシ基（例えばメトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシ等）、ホルミル基、Ｃ２～Ｃ４アルカノイル基（例えばアセチル、プロピオニル等）、及びＣ１～Ｃ４アルキルスルホニル基（例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル等）が含まれる。

【００６８】

本明細書で使用される「短鎖アルコール」という語句は、１～８個の炭素原子を含むアルコールを指す。短鎖アルコールの非限定的な例としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノール等が挙げられる。

【００６９】

本明細書で使用される「非プロトン性溶媒」という語句は、強塩基性反応物の存在下で容易に脱プロトン化されない有機溶媒または有機溶媒の混合物を指す。非プロトン性溶媒の非限定的な例としては、エーテル、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド（ＤＭＡＣ）、１，３－ジメチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２（１Ｈ）－ピリミジノン（ＤＭＰＵ）、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（ＤＭＩ）、Ｎ－メチルピロリジノン（ＮＭＰ）、ホルムアミド、Ｎ－メチルアセトアミド、Ｎ－メチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、プロピオニトリル、ギ酸エチル、酢酸メチル、ヘキサクロロアセトン、アセトン、エチルメチルケトン、酢酸エチル、スルホラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルプロピオンアミド、テトラメチル尿素、ニトロメタン、ニトロベンゼン、またはヘキサメチルホスホルアミド、ジエトキシメタン、テトラヒドロフラン、１，３－ジオキサン、１，４－ジオキサン、フラン、ジエチルエーテル、テトラヒドロピラン、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、アニソール、ｔ－ブチルメチルエーテル等が挙げられる。

【００７０】

本明細書で使用される「プロトン性溶媒」という語句は、任意の未反応の強塩基性の反応中間体をプロトン化する目的で酸として機能することができる溶媒または溶媒混合物を指す。プロトン性溶媒の非限定的な例としては、水、メタノール、エタノール、２－ニトロエタノール、２－フルオロエタノール、２，２，２－トリフルオロエタノール、エチレングリコール、１－プロパノール、２－プロパノール、２－メトキシエタノール、１－ブタノール、２－ブタノール、ｉ－ブチルアルコール、ｔ－ブチルアルコール、２－エトキシエタノール、ジエチレングリコール、１－、２－、もしくは３－ペンタノール、ネオペンチルアルコール、ｔ－ペンチルアルコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェノール、グリセロールなどが挙げられる。

【００７１】

本明細書において、「部」という語句は、液体の体積を述べるために使用される場合、それが指しているかその前に述べられている化合物、物質、または液体に対する体積の乗数の概算値を指す。例えば、化合物Ａに対して５０部の水は、化合物Ａの約５０倍の体積の水が使用されることを意味する。

【００７２】

本明細書中で使用される記号「≦」は、「～を超えない」または「～以下」を意味し、「＜」は「～未満」を意味し、「≧」は「～を下回らない」または「～以上」を意味し、「＞」は「～より大きい」を意味する。更に、本明細書において純度または不純物含有量に関連して使用される場合の数値は、厳密な数だけでなくその数周辺のおおよその範囲も含む。例えば、「９９．０％の純度」という語句は、約９９．０％の純度を意味する。

【００７３】

化合物及び純度／不純物

本開示の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩は、１つ以上の不斉中心を含む場合があり、そのため絶対立体化学の点から（Ｒ）－または（Ｓ）－として定義することができるエナンチオマー、ジアステレオマー、及び他の立体異性形態を生じ得る。本開示は、本明細書に具体的に表現されているか否かに関わらず、全てのそのような可能性のある異性体、並びにそれらのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含むことが意図されている。光学活性な（＋）及び（－）、または（Ｒ）－及び（Ｓ）－異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製することができ、あるいは例えばクロマトグラフィー及び分別結晶化などの従来の技術を使用して分割することができる。

【００７４】

「立体異性体」は、同じ結合により結合された同じ原子で構成されているが、異なる３次元構造を有し、互換性がない化合物を指す。本発明は、様々な立体異性体及びこれらの混合物を想定しており、分子が互いに重ね合わせることができない鏡像である２つの立体異性体を指す「エナンチオマー」を含む。ある実施形態では、本明細書に開示の化合物には、ラセミ混合物、エナンチオマー、ジアステレオマー、またはエナンチオ濃縮もしくはジアステレオ濃縮された混合物が含まれる。

【００７５】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨを合成するための本開示の方法は、約９５．０％以上約９６．０％以下の純度で化合物ＩＩ－ＯＨを提供する。別の実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨを合成するための本開示の方法は、約９７．０％超の純度で化合物ＩＩ－ＯＨを提供する。ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨを合成するための本開示の方法は、約９７．５％超の純度で化合物ＩＩ－ＯＨを提供する。別の実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨを合成するための本開示の方法は、約９８．０％超の純度で化合物ＩＩ－ＯＨを提供する。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨを合成するための本開示の方法は、約９９．０％超の純度で化合物ＩＩ－ＯＨを提供する。

【００７６】

別の実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．５０％以下約０．３０％以上の４，４’－ビス（２－ブトキシエトキシ）ビフェニル（化合物ＶＩＩ）の存在を

もたらす。ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．２０％以下の化合物ＶＩＩの存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．１０％以下の化合物ＶＩＩの存在をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．０５％以下の化合物ＶＩＩの存在をもたらす。

【００７７】

別の実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．５０％以下約０．２０％超の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。別の実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．５０％以下約０．２５％以上の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。別の実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．５０％以下約０．３０％以上の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．２０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。別の実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．１０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．０５％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．０１％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。

【００７８】

別の実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．５０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）の存在をもたらす。また別の実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．２５％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）の存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．１５％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）の存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．１０％以下の化合物ＩＸの存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．０５％以下の化合物ＩＸの存在をもたらす。

【００７９】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．５０％以下約０．２０％超の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．５０％以下約０．２５％以上の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．５０％以下約０．３０％以上の８－（４－（２－エトキシエト

キシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）の存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．２０％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）の存在をもたらす。別の実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．１０％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）の存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．０５％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）の存在をもたらす。また別の実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．０１％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）の存在をもたらす。

【００８０】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．５０％以下約０．２０％超の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．５０％以下約０．２５％以上の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．５０％以下約０．３０％以上の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）の存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．２０％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）の存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．１０％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）の存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．０５％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）の存在をもたらす。また別の実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．０１％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）の存在をもたらす。

【００８１】

ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．５０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．２５％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ）の存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．１５％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ）の存在をもたらす。別の実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．１０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ）の存在をもたらす。別の実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．０５％

以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃの存在をもたらす。別の実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃの存在をもたらす。

【００８２】

ある実施形態では、本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成は、

（ａ）約０．５０％以下約０．３０％以上または約０．０１％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ）；

（ｂ）約０．５０％以下約０．３０％以上または約０．０１％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ）；

（ｃ）約０．５０％以下約０．３０％以上の４，４’－ビス（２－ブトキシエトキシ）ビフェニル（化合物ＶＩＩ）；及び

（ｄ）約０．５０％以下約０．３０％以上または約０．０１％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）；

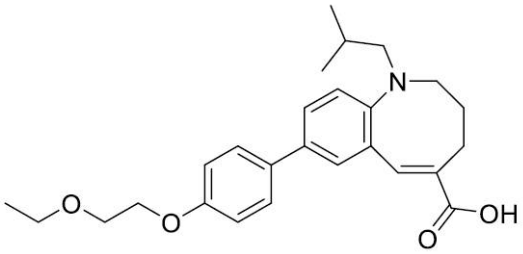
のうちの１つ以上の存在をもたらし、任意選択的には、

（ｉ）約０．５０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ）；及び

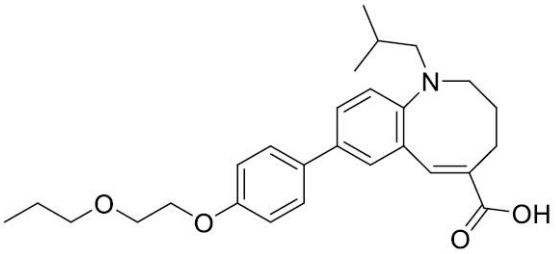
（ｉｉ）約０．５０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）；

のうちの一方または両方を更に含む。

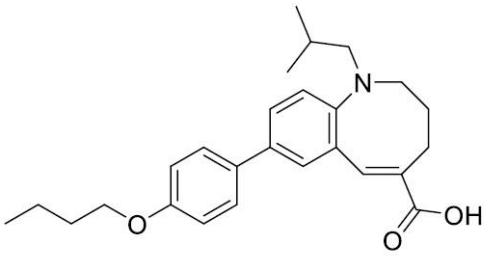
【化１０】



化合物 II-OH-A



化合物 II-OH-B



化合物 II-OH-C

【００８３】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成の本開示の方法は、約９５．０％以上約９５．５％以下の純度の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせを提供する。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成のための本開示の方法は、約９６．０％超の純度の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせを提供する。また別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成のための本開示の方法は、約９７．０％超の純度の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせを提供する。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成のための本開示の方法は、約９８．０％超の

純度の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせを提供する。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成のための本開示の方法は、約９８．５％超の純度の化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせを提供する。

【００８４】

別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約１．０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．８０％以下または約０．５０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．２５％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＩ－ＯＨ）の存在をもたらす。

【００８５】

別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．２０％以上の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．２５％以上の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．３０％以上の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．２０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．０５％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。また別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．０１％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸）（化合物ＶＩＩＩ）の存在をもたらす。

【００８６】

別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．２０％超の８－（４－（

２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）の存在をもたらす。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．２５％以上の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）の存在をもたらす。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．３０％以上の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．２５％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．２０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１５％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．０５％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボン酸（化合物ＩＸ）の存在をもたらす。

【００８７】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．３５％以上の４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．２５％以下の４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１５％以下の４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの存在をもたらす。また別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１０％以下の４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの存在をもたらす。

【００８８】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約２０００ｐｐｍ以下の４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの存在をもたらす

。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約１７５０ｐｐｍ以下の４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの存在をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約１５００ｐｐｍ以下の４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの存在をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約１２５０ｐｐｍ以下の４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（化合物ＩＩＩ）、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの存在をもたらす。

【００８９】

ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約１５００ｐｐｍ以下の（Ｓ）－４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）アニリン（（Ｓ）－化合物ＩＩＩ）の存在をもたらす。

【００９０】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．２５％超の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．３０％以上の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．２５％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１５％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ）の存在をもたらす。また別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１０％以下の８－（４－（２－エトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ）の存在をもたらす。

【００９１】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．２５％超の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－Ｎ－（４－（（（１－プ

ロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．３０％以上の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．２５％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ）の存在をもたらす。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１５％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１０％以下の１－イソブチル－８－（４－（２－プロポキシエトキシ）フェニル）－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ）の存在をもたらす。

【００９２】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．４０％超の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．４５％以上の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．４０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ）の存在をもたらす。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．３０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．２０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンス

ルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ）の存在をもたらす。また別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１０％以下の８－（４－ブトキシフェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ）の存在をもたらす。

【００９３】

ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約２．０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルホニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ）の存在をもたらす。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約１．０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルホニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルホニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ）の存在をもたらす。また別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルホニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ）の存在をもたらす。

【００９４】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．４０％超の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チオ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．４５％以上の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チオ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．４０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チオ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ）の存在をもたらす。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．３０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チオ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ）の存在をもたら

す。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．２０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チオ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ）の存在をもたらす。また別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）チオ）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ）の存在をもたらす。

【００９５】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．４０％超の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．４５％以上の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．４０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ）の存在をもたらす。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．３０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．２０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１５％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１０％以下の８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－ブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ）の存在をもたらす。

【００９６】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．４０％超の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．４５％以上の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．５０％以下約０．３０％以上の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．４０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．３０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．２０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）の存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１５％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）の存在をもたらす。化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、約０．１０％以下の８，８’－（４－（２－ブトキシエトキシ）－１，３－フェニレン）ビス（１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミド）ジメタンスルホネート（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）の存在をもたらす。

【００９７】

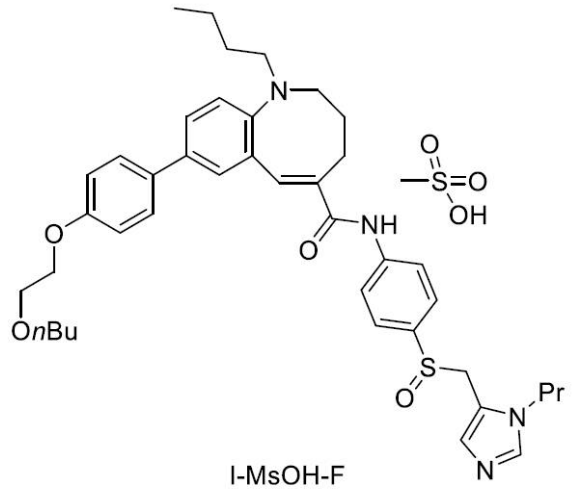
また別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、ＭｓＯＨから生じる約１．０％以下のメシレートエステルの存在をもたらす。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの本開示の合成は、ＭｓＯＨから生じる約０．５０％以下のメシレートエステルの存在をもたらす。ある

実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、ＭｓＯＨから生じる約０．２５％以下のメシレートエステルの存在をもたらす。

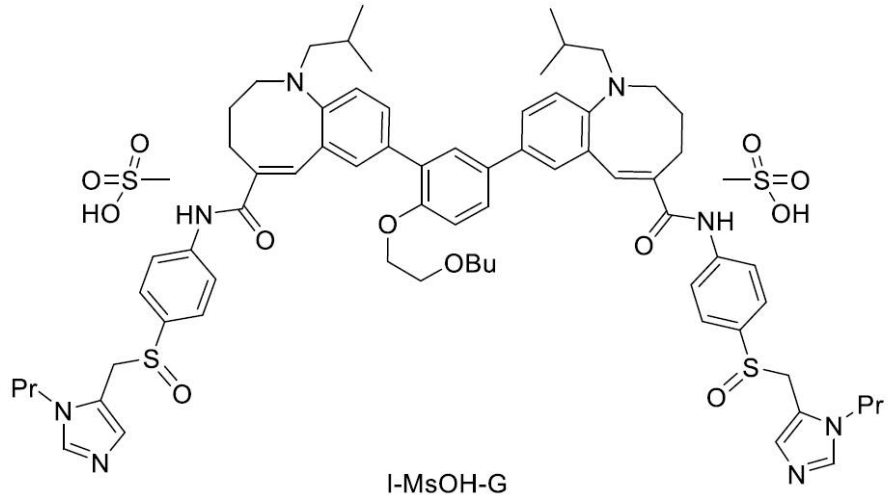
【００９８】

ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、ＭｓＯＨから生じる約２０ｐｐｍ以下のメシレートエステルの存在をもたらす。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの本開示の合成は、ＭｓＯＨから生じる約１０ｐｐｍ以下のメシレートエステルの存在をもたらす。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、ＭｓＯＨから生じる約５ｐｐｍ以下のメシレートエステルの存在をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、１５０ｍｇの用量について１０ｐｐｍのメシレートエステルを含む。

【化１１】



I-MsOH-F



I-MsOH-G

【００９９】

ある実施形態では、本開示の化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成は、（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨをもたらす。いくつかの実施形態では、本開示の合成は、９６％超の純度または９８．５％超の純度の（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨを提供する。

【０１００】

いくつかの実施形態では、本開示の（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成は、約１．００％以下の（Ｒ）－８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）の存在をもたらす。また別の実施形

態では、本開示の（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成は、約０．５０％以下の（Ｒ）－８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）の存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成は、約０．２５％以下の（Ｒ）－８－（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）－１－イソブチル－Ｎ－（４－（（（１－プロピル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）スルフィニル）フェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロベンゾ［ｂ］アゾシン－５－カルボキサミドメタンスルホネート（（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）の存在をもたらす。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、またはエナンチオマー、立体異性体、またはこれらの組み合わせの本開示の合成は、５．０重量％以下または２．０重量％以下の水分の存在をもたらす。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、本開示の（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成は、（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨを含む３．０％以下の不純物（ただし（Ｓ）－化合物ＩＩＩを除く）の存在をもたらす。ある実施形態では、本開示の（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成は、（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨを含む２．５％以下の不純物（ただし（Ｓ）－化合物ＩＩＩを除く）の存在をもたらす。また別の実施形態では、本開示の（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成は、（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨを含む２．３％以下の不純物（ただし（Ｓ）－化合物ＩＩＩを除く）の存在をもたらす。いくつかの実施形態では、本開示の（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成は、（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨを含む２．０％以下の不純物（ただし（Ｓ）－化合物ＩＩＩを除く）の存在をもたらす。

【０１０３】

化合物Ｖの合成方法

化合物Ｖは、いくつかの実施形態では、ボロン酸、ボロン酸エステル、ピナコールボラン、ボロン酸二量体、ボロン酸三量体、これらの混合物などを表す。化合物Ｖがボロン酸の様々な誘導体として存在し得ることが当該技術分野では一般に理解される。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、ジメチル（４－（２－ブトキシエトキシ）フェニル）ボロネート（化合物Ｖ－ＯＭｅ）は、１－ブロモ－４－（２－ブトキシエトキシ）ベンゼン（化合物ＶＩ）のグリニャール形成及びその後のトリメトキシボランとの反応により調製される。

【０１０５】

グリニャールの開始が困難であることが大スケールのバッチで発見された。これまでの方法では、化合物ＶＩに対して約５０～７０部のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）の、化合物ＶＩの希釈溶液を用いていた。開始は、イソプロピルマグネシウムクロリド（ｉＰｒＭｇＣｌ）を用いた化合物ＶＩの希釈溶液中では非常に遅く、これは長時間の還流及び増加させた量の化合物ＶＩの添加の後にのみ生じ、化合物ＶＩに対して約２５部のＴＨＦの濃度となった。グリニャールを開始することの困難さに加えて、ｉＰｒＭｇＣｌの使用は、後続の工程に悪影響を及ぼすことが見出された（鈴木カップリング工程のより低い変換率；「化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法」の項を参照）。

【０１０６】

グリニャール開始の問題を克服するために、グリニャールの形成の前に加熱及び攪拌による削状マグネシウムの活性化工程が必要である。いくつかの実施形態では、削状マグネシウムは、約９部のＴＨＦなどのエーテル系溶媒の中で約１時間撹拌された。その後、蒸留により溶媒を約３部まで減らすことができる。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、グリニャールの開始の課題は、従来の方法よりも濃縮さ

れた溶液を得るために無希釈の化合物ＶＩを使用することによって解決される。いくつかの実施形態では、反応温度が溶媒の沸点未満に維持されるように発熱が制御されつつ、約２０％の総量の化合物ＶＩが、活性化された削状マグネシウムの溶液に少なくとも１５分かけて無希釈で添加される。得られた溶液は、溶媒の沸点またはその付近で約１時間～約４時間加熱される。その後、反応混合物は約１０℃まで冷却され、その前に使用したものと同じ溶媒（５部）で希釈される。この開示されたグリニャール開始工程は、いくつかの実施形態では、ｉＰｒＭｇＣｌの完全な省略をもたらす。

【０１０８】

更に希釈された熱で開始されたグリニャール溶液に、残りの化合物ＶＩが約３０分～約１時間かけて無希釈でゆっくりと添加される。化合物ＶＩの添加は発熱性であり、反応混合物は添加中に沸点より十分低くなるように注意深く維持される。得られた混合物は撹拌され、溶媒の沸点（例えばＴＨＦについては約５５℃）より低い温度に約３時間～約４時間加熱される。加熱時間は、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）分析により約１％未満の化合物ＶＩが残っていることが示されるまで延長することができる。延長された加熱時間は、後続の工程の収率または主要な不純物形成の防止に有益な効果を有さないことに注目された。

【０１０９】

化合物Ｖ－ＯＭｅの合成のための以前のプロセス経路は、グリニャール混合物を約－１５℃に冷却し、トリメトキシボランのＴＨＦ溶液を添加することを含んでいた。本発明者らは、この温度範囲が最適ではなく、より低い収率及びより多い不純物をもたらすことを発見した。また、反応はトリメトキシボランの添加速度に影響を受けやすいことも見出された。

【０１１０】

上の知見を踏まえて、いくつかの実施形態では、グリニャール混合物（形成が完了した後）が約－２５℃に冷却され、無希釈のトリメトキシボランが約２時間かけて少しずつ添加される。反応混合物は、トリメトキシボラン添加の完了後に約－２５℃で約１時間～約２時間撹拌され、その後約２０℃に温められ、約１時間～約２時間撹拌されることで、化合物Ｖ－ＯＭｅを与えた。いくつかの実施形態では、無希釈のトリメトキシボランはグリニャール混合物に添加される前に冷却された。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、削状マグネシウム、化合物ＶＩ、及びトリメトキシボランの比率は、約１．０８：１：１である。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、化合物Ｖの合成においては無水溶媒が使用される。別の実施形態では、化合物Ｖの合成のための反応は、大気圧の窒素またはアルゴン下で維持され、反応容器及び装置は使用前に水分を除去される。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、化合物ＶＩとトリメトキシボランはいずれも、反応器の使用を最小限にするために無希釈溶液として使用される。

【０１１４】

主要な不純物の形成を防止するという点で後続の工程に影響を与えないことから、過剰のマグネシウム及びマグネシウム塩を除去するための粗生成化合物Ｖ－ＯＭｅの濾過は必要とされないことが注目された。

【０１１５】

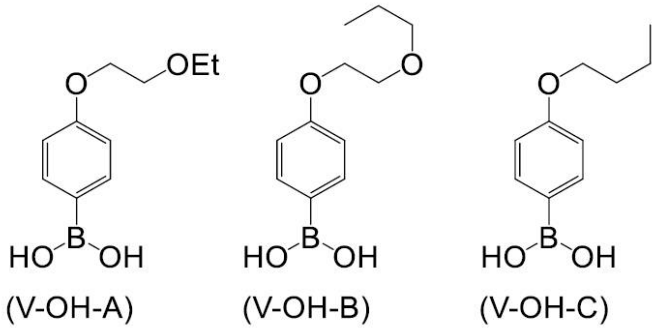
化合物Ｖ－ＯＨの調製

いくつかの実施形態では、化合物Ｖは化合物Ｖ－ＯＨである。ある実施形態では、化合物Ｖ－ＯＨは当業者に公知の方法により合成される。ある実施形態では、市販の化合物Ｖ－ＯＨ（ＣＡＳ番号２７９２６２－２８－１）を精製することで、化合物Ｖ－Ａ、Ｖ－Ｂ、及びＶ－Ｃを本質的に含まない結晶の化合物Ｖ－ＯＨが得られる。

【０１１６】

ある実施形態では、化合物Ｖは、０．１０％以下の化合物Ｖ－ＯＨ－Ａ、化合物Ｖ－ＯＨ－Ｂ、及び／または化合物Ｖ－ＯＨ－Ｃを含む化合物Ｖ－ＯＨである。

【化１２】



【０１１７】

いくつかの実施形態では、化合物Ｖ－ＯＨは、乾燥減量（ＬＯＤ）が約２０％未満、約１９％未満、約１８％未満、約１７％未満、約１６％未満、約１５％未満、約１４％未満、約１３％未満、約１２％未満、約１１％未満、約１０％未満、約９％未満、約８％未満、約７％未満、約６％未満、または約５％未満であるように乾燥される。ある実施形態では、化合物Ｖ－ＯＨは、乾燥減量（ＬＯＤ）が約１５％、約１４％、約１３％、約１２％、約１１％、または約１０％であるように乾燥される。いくつかの実施形態では、化合物Ｖ－ＯＨの長時間の乾燥は、化合物Ｖ－３の形成を生じさせる。

【０１１８】

ある実施形態では、化合物Ｖ－ＯＨは、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、約９６％以上、約９７％以上、約９８％以上、または約９９％以上純粋である。

【０１１９】

別の実施形態では、化合物Ｖ－ＯＨの乾燥試料は、約３０％、約２９％、約２８％、約２７％、約２６％、約２５％、約２４％、約２３％、約２２％、約２１％、約２０％、約１９％、約１８％、約１７％、約１６％、約１５％、約１４％、約１３％、約１２％、約１１％、約１０％、約９％、約８％、約７％、約６％、約５％、約４％、約３％、約２％、または約１％の化合物Ｖ－３を含み得る。ある実施形態では、単離された結晶の化合物Ｖ－ＯＨは、約５％未満、約４％未満、約３％未満、約２％未満、約１％未満、または約０．５％未満の化合物Ｖ－３を含む。

【０１２０】

ある実施形態では、化合物Ｖ－３は、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、約９６％以上、約９７％以上、約９８％以上、または約９９％以上純粋である。

【０１２１】

ある実施形態では、乾燥した化合物Ｖ－ＯＨと化合物Ｖ－３との混合物は、化合物ＩＶとの反応において使用され得る。いくつかの実施形態では、化合物Ｖ－ＯＨと化合物Ｖ－３との混合物は、約１：９９～約９９：１の比率であってもよい。別の実施形態では、化合物Ｖ－ＯＨと化合物Ｖ－３との比率は、約５：９５～約９５：５であってもよい。ある実施形態では、乾燥した化合物Ｖ－ＯＨと化合物Ｖ－３との混合物は、本質的に、化合物Ｖ－Ａ、Ｖ－Ｂ、及びＶ－Ｃを含まない。別の実施形態では、乾燥した化合物Ｖ－ＯＨと化合物Ｖ－３との混合物は、０．１０％以下の化合物Ｖ－ＯＨ－Ａ、化合物Ｖ－ＯＨ－Ｂ、及び／または化合物Ｖ－ＯＨ－Ｃを含む。

【０１２２】

ある実施形態では、化合物Ｖ－ＯＨと化合物Ｖ－３との混合物は、約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上、約９６％以上、約９７％以上、約９８％以上、または約９９％以上純粋である。

【０１２３】

化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法

いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、化合物ＩＶと化合物Ｖとの間の反応によって調製される。別の実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは、化合物ＩＶと化合物Ｖとの間の反応の、鈴木カップリング反応などの遷移金属触媒プロセスによって調製される。ある実施形態では、使用される化合物Ｖの量は、化合物ＩＶに対して約１当量（ｅｑｕｉｖ）～約３当量である。別の実施形態では、使用される化合物Ｖの量は、化合物ＩＶに対して約２当量である。

【０１２４】

化合物ＩＩ－ＯＨの合成のためのこれまでの方法は、塩基水溶液（水及び固体塩基）の添加の前に、化合物Ｖが入っている反応混合物の中に酢酸パラジウム（Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$）触媒及びトリフェニルホスフィン配位子（ＰＰｈ$_3$）を入れる鈴木カップリング反応も含んでいた。この合成経路は、約９２％～約９９％の範囲の純度で約５５％～約６４％の収率のあまり高くない収率で化合物ＩＩ－ＯＨを生成した。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、パラジウム（Ｐｄ）触媒及び配位子の添加前に二相混合物を形成するための塩基水溶液を添加することが、化合物Ｖのホモカップリングに起因する化合物ＶＩＩ不純物の低減に有益であることが発見された。いくつかの実施形態では、約６．５部の水の中の塩基の溶液が、前述した通りに調製された化合物Ｖを含む反応混合物に添加される。別の実施形態では、塩基は、アルカリ炭酸塩（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）、アルカリ金属炭酸水素塩（重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム等）、アルカリ金属酢酸塩（酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等）、アルカリ金属リン酸塩（リン酸カリウム、リン酸ナトリウム等）、アルカリ金属フッ化物（フッ化カリウム、フッ化セシウム等）、アルカリ金属アルコキシド（カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等）、アルカリ金属水酸化物（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等）、及びアルキルアミン（トリエチルアミン、ジイソピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）やピリジン（ピリジン、ジメチルアミノピリジン等）や環状アミン（モルホリン、４－メチルモルホリン等）などの有機アミン、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択することができる。ある実施形態では、塩基は炭酸カリウム（Ｋ$_2$ＣＯ$_3$）である。いくつかの実施形態では、塩基の当量は化合物ＩＶに対して約１当量～約８当量である。

【０１２６】

塩基水溶液の添加は、いくつかの実施形態では、少なくとも３０分間から少なくとも１時間かけて行われる。塩基溶液をゆっくり添加することは、鈴木カップリング反応の収率に重要な意味を有することが見出された。いずれの理論にも拘束されるものではないが、これは、二相混合物の形成中の塩の形成が防止されることによると推測される。

【０１２７】

以前の鈴木カップリング反応の合成経路は、大スケールで行われる場合の反応の変換率に関して問題を生じていた。酸素などの空気成分を取り除くために約１時間、反応混合物にＮ$_2$を直接吹き込むことにより、二相反応混合物を窒素（Ｎ$_2$）でパージすると、望みの反応変換率が得られることが発見された。このプロセスは脱気として知られている。反応混合物の脱気は、鈴木カップリング工程からの化合物ＶＩＩ不純物の低減に有益であることも見出された。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、化合物Ｖを含む二相反応混合物を脱気するために、Ｐｄ触媒と配位子が添加される。以前の合成ルートでは、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$及びＰＰｈ$_3$を添加することによって得られるテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$）触媒系が利用されていた。Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$触媒系を使用する鈴木反応の収率は、化合物ＩＩ－ＯＨのあまり高くない収率（約５５％～約６４％の収率）によって表されるように、最適ではなかった。

【０１２９】

収率を改善し、化合物ＶＩＩＩ不純物を低減するために、触媒系のさらなる最適化が行

われた。実施例１及び表１に記載されているように、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$触媒系の最適化からは、触媒担持量を大幅に増加させた場合（約２ｍｏｌ％から約１０ｍｏｌ％まで、表１、エントリー６）、または反応を大幅に長い時間還流した場合（約２７時間、エントリー５）にのみに優れた変換率が達成されることが示された。高い触媒担持量を採用した場合、化合物ＶＩＩＩ不純物の量が有意に低かった（０．０４％、エントリー６）が、高い触媒担持量は生成物の結晶化を妨げることにも注目された。また、鈴木カップリング反応のための温度を下げることは、化合物ＶＩＩＩ不純物の抑制のためにはうまくいかないことが示された。

【０１３０】

次に、実施例２及び表２に示されるような異なる触媒系が検討された。ホスフィン配位子の除去（表２、エントリー１）は、反応変換率に悪影響を及ぼすことが示された。本発明者らは、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$／Ｐ（ｏ－ｔｏｌ）$_3$の触媒系が、これまでのＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$触媒系と比較して反応収率（約８０～８５％）及び生成物純度（＞９９％）を増加させることを発見した。更に、新たに発見されたＰｄ（ＯＡｃ）$_2$／Ｐ（ｏ－ｔｏｌ）$_3$触媒系を用いると、触媒担持量を約２ｍｏｌ％から約０．２５ｍｏｌ％まで大幅に最小限にすることができた。また、本開示の触媒系では、反応の脱気は変換率、生成物の純度、または化合物ＶＩＩＩの量に影響を与えないことにも注目された。実施例１～２の触媒最適化試験は、共に、化合物ＶＩＩＩ不純物の量が鈴木カップリングの反応条件とほとんど相関しないことを示している。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、Ｐｄ触媒及び配位子は、化合物Ｖを含む反応二相反応混合物に添加される。いくつかの実施形態では、Ｐｄ触媒は、Ｐｄ（０）種またはＰｄ（ＩＩ）種であってもよい。Ｐｄ触媒の非限定的な例としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$）、トリ（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（トリ－ｔ－ブチルホスフィン）パラジウム、ビス［１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン］パラジウム、ビス（トリクロロヘキシルホスフィン）パラジウム、酢酸パラジウム（Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$）、塩化パラジウム（ＰｄＣｌ$_2$）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、パラジウムアセチルアセトナート、臭化パラジウム、ヨウ化パラジウム、シアン化パラジウム、水酸化パラジウム、硝酸パラジウム、テトラアミンパラジウム（ＩＩ）クロリド水和物、ジニトロジアミンパラジウム、ジ－μ－クロロビス（η－アリル）パラジウム、ジクロロビス（ベンゾニトリル）パラジウム、ジクロロビス（アセトニトリル）パラジウム、プロピオン酸パラジウム、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）クロリド、テトラキス（トリ－ｏ－トリルホスフィン）パラジウム、テトラキス（トリ－ｔ－ブチルホスフィン）パラジウム、ビス（１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン）パラジウム、ビス（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム、テトラキス（トリエチルホスファイト）パラジウム、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、配位子は、ホスフィン配位子（トリトリルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイト、トリ－ｎ－ブチルホスフィン、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルメチルホスフィン等）、窒素系配位子（ピリジン、ビピリジン等）、ＮＨＣ配位子（Ｎ、Ｎ’－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－２－イリデン等）、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、Ｐｄ触媒／配位子系は、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$／Ｐ（ｏ－ｔｏｌ）$_3$である。別の実施形態では、Ｐｄ触媒及び配位子は、反応混合物が連続的に脱気されながら添加される。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、使用されるＰｄ触媒の量は、化合物ＩＶに対して約０．００

１ｍｏｌ％～約１０．０ｍｏｌ％である。ある実施形態では、使用されるＰｄ触媒の量は、化合物ＩＶに対して約０．０５ｍｏｌ％～約０．２５ｍｏｌ％である。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、配位子対Ｐｄ触媒の比率は約１：１～約３：１である。いくつかの実施形態では、配位子対Ｐｄ触媒の比率は約２：１である。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＶは、化合物Ｖ及びＰｄ触媒／配位子系を含む二相混合物に添加される。ある実施形態では、反応混合物が連続的に脱気されつつ化合物ＩＶが添加される。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＶの添加後に反応混合物は約２時間～約５時間加熱され、その後周囲温度まで冷却される。いくつかの実施形態では、反応混合物は６５℃以下に加熱される。温度が６５℃より上に上昇するとＰｄ触媒が不活性になることが注目された。例えば、温度が９０℃に設定された鈴木反応は完結しなかった。ある実施形態では、ＨＰＬＣ分析が２％以下の化合物ＩＶが残っていることを示し、かつ化合物ＩＩ－ＯＨの形成を示すまで反応が加熱された。

【０１３８】

ＨＰＬＣによって反応が完了したと判断された後、いくつかの実施形態では、反応は周囲温度まで冷却され、反応混合物のｐＨは酸水溶液を用いて約２．０～約３．０に調節された。いくつかの実施形態では、塩酸（ＨＣｌ）が使用される。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、化合物Ｖは化合物Ｖ－ＯＭｅである。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、化合物Ｖは化合物Ｖ－ＯＨである。ある実施形態では、本質的に化合物Ｖ－Ａ、Ｖ－Ｂ、及びＶ－Ｃを含まない結晶の化合物Ｖ－ＯＨを得るために、市販の化合物Ｖ－ＯＨ（ＣＡＳ　Ｎｏ．２７９２６２－２８－１）が精製される。

【０１４１】

ある実施形態では、化合物Ｖは０．１０％以下の化合物Ｖ－ＯＨ－Ａ、化合物Ｖ－ＯＨ－Ｂ、及び／または化合物Ｖ－ＯＨ－Ｃを含む化合物Ｖ－ＯＨである。ある実施形態では、化合物Ｖ－ＯＨは、（ａ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；及び（ｂ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ；のうちの一方または両方を含み、任意選択的には約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを更に含む。また別の実施形態では、化合物Ｖ－ＯＨは、（ａ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；（ｂ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ；及び（ｃ）約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを含む。

【０１４２】

ある実施形態では、単離された化合物Ｖ－ＯＨは結晶である。

【０１４３】

ある実施形態では、化合物Ｖ－ＯＨは約１５％未満、約１０％未満、または約５％未満の化合物Ｖ－３を含む。

【０１４４】

ある実施形態では、化合物Ｖ－ＯＭｅまたは化合物Ｖ－ＯＨの代わりに化合物Ｖ－３が使用される。また別の実施形態では、化合物Ｖ－３は化合物Ｖ－ＯＨの混合物として使用される。ある実施形態では、化合物Ｖ－３は、化合物Ｖ－Ａ、Ｖ－Ｂ、及びＶ－Ｃを本質的に含まない。別の実施形態では、化合物Ｖ－３は、０．１０％以下の化合物Ｖ－ＯＨ－Ａ、化合物Ｖ－ＯＨ－Ｂ、及び／または化合物Ｖ－ＯＨ－Ｃを含む。ある実施形態では、化合物Ｖ－３は、（ａ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；及び（ｂ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ；のうちの一方または両方を含み、任意選択的には約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを更に含む。また別の実施形態では、化合物Ｖ－３は、（ａ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ；（ｂ）約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ；及び（ｃ）約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを含む。

【０１４５】
ある実施形態では、乾燥した化合物Ｖ－３は、約２５％未満、約２０％未満、約１５％未満、約１０％未満、または約５％未満の化合物Ｖ－ＯＨを含む。
【０１４６】
ある実施形態では、単離された化合物Ｖ－３は結晶である。
【０１４７】
化合物ＩＩ－ＯＨの精製
化合物ＩＩ－ＯＨのこれまでの精製プロセスは、２回の高温再結晶及び２回の炭処理を必要とした。本開示の精製プロセスは、いくつかの実施形態では、１回の炭処理、１回の貧溶媒再結晶、及び／または１回の高温再結晶を必要とする。
【０１４８】
ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨの精製のための工程数を減少させることにつながる、これまでの合成方法からの化合物ＩＩ－ＯＨの純度の改善は、化合物ＩＶとの反応における単離された化合物Ｖ－ＯＨ及び／または化合物Ｖ－３の使用に起因する。ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨの精製のための工程数を減少させることにつながる、これまでの合成方法からの化合物ＩＩ－ＯＨの純度の改善は、化合物ＩＶとの反応における単離された結晶の化合物Ｖ－ＯＨ及び／または化合物Ｖ－３の使用に起因する。更なる実施形態では、単離された化合物Ｖ－ＯＨ及び／または化合物Ｖ－３、あるいは単離された結晶の化合物Ｖ－ＯＨ及び／または化合物Ｖ－３は、本質的に化合物Ｖ－Ａ、Ｖ－Ｂ、及びＶ－Ｃを含まない。
【０１４９】
ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨの精製のための工程数を減少させることにつながる、これまでの合成方法からの化合物ＩＩ－ＯＨの純度の改善は、化合物ＩＶとの反応における単離された化合物Ｖ－ＯＨの使用に起因する。
【０１５０】
粗生成化合物ＩＩ－ＯＨを含む酸性にされた二相反応混合物は、いくつかの実施形態では、水層と有機層と分離される。いくつかの実施形態では、得られた水層は有機溶媒で抽出される。ある実施形態では、水層はトルエン（約１０部）で抽出される。
【０１５１】
いくつかの実施形態では、合わされた有機層の体積は、約６．５部まで減らされる。いくつかの実施形態では、合わされた有機層の体積は蒸留によって減らされる。得られた減らされた有機層は、いくつかの実施形態では、炭で処理される。別の実施形態では、得られた減らされた有機層は、炭及びＣｅｌｉｔｅ（登録商標）で処理される。ある実施形態では、炭対Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）の比率は重量基準で約１：２である。炭を含有する反応混合物は、いくつかの実施形態では、周囲温度で約１時間～約５時間撹拌される。炭はその後、別の実施形態では、濾過され、反応の体積は約３部まで減らされる。ある実施形態では、体積は蒸留によって減らされる。
【０１５２】
いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨの精製のために貧溶媒再結晶が使用される。粗生成混合物を減らすために、イソプロパノールや酢酸エチルなどの極性溶媒が添加され、オイルへと濃縮される。ある実施形態では、非極性貧溶媒が、約１時間かけて少しずつ粗生成オイル混合物に添加される。得られた懸濁液は周囲温度で約１時間～約８時間撹拌される。いくつかの実施形態では、その後、析出した結晶が濾過により回収される。いくつかの実施形態では、残っている結晶を反応容器から取り出すために母液は再循環されず、代わりに新しい溶媒を使用して複数回の溶媒洗浄を加えることができる。
【０１５３】
いくつかの実施形態では、貧溶媒はヘプタンである。別の実施形態では、極性溶媒はイソプロパノールまたはイソプロパノールと酢酸エチルとの混合物である。いくつかの実施形態では、生成物は貧溶媒の添加なしに析出する。
【０１５４】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨの精製のために高温再結晶が使用される。化合物ＩＩ－ＯＨを含む粗生成物質または化合物ＩＩ－ＯＨの粗結晶は、イソプロパノールや酢酸エチルなどの極性溶媒中に高温で溶解される。溶液の温度はゆっくり周囲温度まで下げられ、再結晶が完了するまで撹拌され、その後結晶は濾過により回収される。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、使用される極性溶媒は、イソプロパノール、またはイソプロパノールと酢酸エチルとの混合物である。いくつかの実施形態では、粗生成化合物ＩＩ－ＯＨは、約９：１の比率のイソプロパノールと酢酸エチルとの混合物に約７０℃で溶解される。別の実施形態では、高温溶液の温度は、周囲温度に到達するまで約１時間ごとに約１０℃下げられる。いくつかの実施形態では、溶媒が周囲温度まで冷却された後、溶液は約２時間～約６時間撹拌される。得られた結晶は、いくつかの実施形態では、濾過によって集められる。いくつかの実施形態では、残っている結晶を反応容器から取り出すために母液は再循環されず、代わりに新しい溶媒を使用して複数回の溶媒洗浄を加えることができる。

【０１５６】

再結晶溶媒の研究から、高温再結晶がイソプロパノール単独の中で行われる場合、化合物ＩＩ－ＯＨの回収率が高く（９０～９３％）、不純物化合物ＶＩＩＩが約５０～６０％減ることが明らかになった。高温再結晶が酢酸エチル単独の中で行われる場合、イソプロパノール系よりも化合物ＩＩ－ＯＨの回収率（７０～７５％）は低いもの、不純物化合物ＶＩＩＩの減少率は大きかった（８０～８３％）。高温再結晶がイソプロパノールと酢酸エチルとの混合物の中で行われる場合、化合物ＩＩ－ＯＨの高い回収率（９０～９２％）と不純物化合物ＶＩＩＩの効果的な低減（７５～８０％）が得られた。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、貧溶媒再結晶と高温再結晶の両方が利用される。いくつかの実施形態では、貧溶媒再結晶と高温再結晶との組み合わせは不純物化合物ＶＩＩＩ及びＩＸを有意に減らす。いくつかの実施形態では、再結晶工程は望みの純度に到達させるために繰り返すことができる。ある実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下または９７．０％超であり、約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩと約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩのうちの一方または両方を有し、任意選択的には約０．５０％以下の化合物ＩＸを更に含む。ある実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下または９７．０％超であり、約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩと、約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＶＩＩＩと、約０．５０％以下の化合物ＩＸを含む。別の実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下であり、約０．２０％以下の化合物ＶＩＩと、約０．２０％以下の化合物ＶＩＩＩと、約０．５０％以下の化合物ＩＸを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下であり、約０．１０％以下の化合物ＶＩＩと、約０．１０％以下の化合物ＶＩＩＩと、約０．２５％以下の化合物ＩＸを含む。ある実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下であり、約０．０５％以下の化合物ＶＩＩと、約０．０５％以下の化合物ＶＩＩＩと、約０．１５％以下の化合物ＩＸを含む。ある実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下または９７．０％超であり、約０．０１％以下の化合物ＶＩＩＩを含み、任意選択的には約０．０５％以下の化合物ＶＩＩと約０．１５％以下の化合物ＩＸのうちの一方または両方を更に含む。ある実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下または９７．０％超であり、約０．０５％以下の化合物ＶＩＩと、約０．０１％以下の化合物ＶＩＩＩと

、約０．１５％以下の化合物ＩＸを含む。

【０１５８】

ある実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下または９７．０％超であり、約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａと約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂのうちの一方または両方を含み、任意選択的には約０．５０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを更に含む。ある実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下または９７．０％超であり、約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａと、約０．５０％以下約０．３０％以上の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂと、約０．５０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを含む。ある実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下であり、約０．２０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａと、約０．２０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂと、約０．５０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを含む。また別の実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下であり、約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａと、約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂと、約０．２５％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下であり、約０．０５％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａと、約０．０５％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂと、約０．１５％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下または９７．０％超であり、約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａと約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂのうちの一方または両方を含み、任意選択的には約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを更に含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法の後、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は約９５．０％以上約９６．０％以下または９７．０％超であり、約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａと、約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂと、約０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを含む。

【０１５９】

化合物Ｉの調製

化合物Ｉ及びそれに続く化合物Ｉ－ＭｓＯＨを調製するためのこれまでの方法は、最終生成物中に化合物ＩＩ－ＯＨ（出発物質）が存在するという課題を引き起こしていた。化合物ＩＩ－ＯＨの形成は、反応の複数の工程または特徴に依存することが発見された。第１は、酸塩化物化合物ＩＩ－Ｃｌ（化合物ＩＩ、R_1＝Ｃｌ）の形成である。第２に、反応の溶媒の選択は、生成する化合物ＩＩ－ＯＨの量に影響を与えた。第３は、塩形成工程に関する。本明細書に記載の開示された方法は、これらの課題に対処し、化合物ＩＩ－ＯＨの形成を有意に低減する手順について記述する。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉは、化合物ＩＩと化合物ＩＩＩとの間の反応によって合成される。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは塩素化試薬と反応して化合物ＩＩ－Ｃｌを形成する。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－Ｃｌは化合物ＩＩＩと反応して化合物Ｉを生成する。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨは溶媒に溶解され、化合物ＩＩ－Ｃｌを得るために塩素化試薬が添加される。いくつかの実施形態では、使用される溶媒としては、限定するものではないが、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジエチルエーテル、及び塩化メチレン（ＤＣＭ）が挙げられる。ある実施形態では、溶媒は塩化メチレンである。

【０１６２】

これまでの方法は、ＤＭＦを添加すると共に酸塩化物形成のための溶媒としてＴＨＦを利用していた。酸塩化物を形成するための溶媒としてＤＣＭを使用すると、化合物ＩＩ－ＯＨの形成が最小限に抑えられることが発見された。

【０１６３】

塩素化試薬を添加する前に、化合物ＩＩ－ＯＨを含む溶液は周囲温度未満に冷却される。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨを含む溶液は約１０℃～約１５℃まで冷却される。いくつかの実施形態では、塩素化試薬は、溶液の温度が周囲温度より低く維持されている間に、約１０分～約３０分かけて添加される。いくつかの実施形態では、混合物は約１０℃～約１５℃に維持され、約２時間～約４時間撹拌され、その後約０℃以下まで冷却される。ある実施形態では、反応は、ＨＰＬＣ分析が３．０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨの存在を示すまで撹拌される。

【０１６４】

塩素化試薬の非限定的な例としては、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、ホスゲンなど、またはこれらの組み合わせが挙げられる。ある実施形態では、塩素化試薬は塩化チオニルである。別の実施形態では、塩素化試薬は、化合物ＩＩ－ＯＨに対して約１．０当量～約２．０当量で使用される。ある実施形態では、塩素化試薬は、化合物ＩＩ－ＯＨに対して約１．０当量～約１．１当量で使用される。別の実施形態では、塩素化試薬と化合物ＩＩ－ＯＨとの比率は約１：１である。

【０１６５】

別の反応容器中で、化合物ＩＩＩは塩基と共に溶媒に溶解される。化合物ＩＩＩと塩基の溶液に、化合物ＩＩ－Ｃｌの溶液がゆっくり添加される。いくつかの実施形態では、化合物ＩＩＩを溶解するために使用される溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、塩化メチレン、及びこれらの混合物であってもよい。ある実施形態では、溶媒は塩化メチレンである。いくつかの実施形態では、反応は化合物ＩＩＩの添加前に約０℃まで冷却される。ある実施形態では、反応は、化合物ＩＩＩを添加した後に、ＨＰＬＣ分析が０．５％以下の化合物ＩＩ－Ｃｌの存在を示すまで、約３時間～約７時間約０℃で維持される。別の実施形態では、化合物ＩＩＩは、化合物ＩＩ－ＯＨに対して約１．０当量～約１．２当量で使用される。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、塩基は、約１当量～約４当量で使用される。塩基の非限定的な例としては、アルカリ炭酸塩（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）、アルカリ金属炭酸水素塩（重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム等）、アルカリ金属酢酸塩（酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等）、アルカリ金属リン酸塩（リン酸カリウム、リン酸ナトリウム等）、アルカリ金属フッ化物（フッ化カリウム、フッ化セシウム等）、アルカリ金属アルコキシド（カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等）、アルカリ金属水酸化物（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等）、及び有機塩基（アルキルアミン（トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等））、ピリジン（ピリジン、ジメチルアミノピリジン等）、環状アミン（モルホリン、４－メチルモルホリン等）など）、並びにこれらの組み合わせが挙げられる。ある実施形態では、塩基はピリジンである。いくつかの実施形態では、ピリジンは化合物ＩＩ－Ｃｌと反応してピリジン－ＨＣｌ塩を形成し、塩の凝集を防ぐために激しい撹拌が必要な場合がある。

【０１６７】

化合物ＩＩ－Ｃ１の化合物Ｉへの変換が示された後、反応混合物は、ある実施形態では酸性化される。いくつかの実施形態では、粗生成化合物Ｉを含む反応混合物を酸性化するためにクエン酸溶液が使用される。ある実施形態では、クエン酸は、化合物ＩＩ－ＯＨに対して水約１０部中で約１．５当量～約２．０当量で使用され、約３０分～約１時間かけて添加される。ある実施形態では、約０℃の内部温度が維持されながら、冷却された反応混合物に冷却されたクエン酸水溶液が添加される。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、約１３部の総体積を得るために揮発性溶媒が除去される。別の実施形態では、減らされた反応混合物に異なる溶媒が添加（約５部）され、約１３部の総体積を得るために再度減らされる。いくつかの実施形態では、酢酸エチルなどの極性溶媒が使用される。別の実施形態では、溶媒は減圧下で除去される。

【０１６９】

大部分の酸性水層からなる減らされた反応混合物は、いくつかの実施形態では、約１０部の酢酸エチルなどの極性溶媒で抽出される。いくつかの実施形態では、目的生成物である化合物Ｉを含む有機層は、水溶液で数回、例えば重炭酸ナトリウム溶液及び食塩水で洗浄される。

【０１７０】

後処理手順中の化合物Iの安定性が研究された。化合物Iは後処理中に光に特に敏感ではなく、透明な反応容器または琥珀色の反応容器の使用は化合物Ｉの化合物ＩＩ－ＯＨへの加水分解の増加を示さないことが実証された。更に、化合物Ｉは、後処理手順中の様々なｐＨ及び温度で研究された。しかし、化合物Ｉの化合物ＩＩ－ＯＨへの加水分解の増加については相関が見出されなかった。後処理中に化合物Ｉが化合物ＩＩ－ＯＨに加水分解し得る可能性は依然としてあるものの、アミド結合は後処理条件でかなり安定である。

【０１７１】

抽出後処理から得られた有機層中の含水率は、化合物Ｉ（化合物Ｉ－ＭｓＯＨ）の塩形成の全体の収率に影響を及ぼすことが見出された。いくつかの実施形態では、塩形成中の水の存在は、化合物ＩＩ－ＯＨへと戻す化合物Ｉの加水分解を増加させた。そのため、厳格な乾燥プロセスが理想的である。いくつかの実施形態では、化合物Ｉを含む有機層は、３Åの粉末状のモレキュラーシーブで乾燥される。いくつかの実施形態では、得られたスラリーが周囲温度で約１５時間～約３０時間撹拌されてから、モレキュラーシーブが濾過により除去される。濾過されたモレキュラーシーブは、酢酸エチルなどの極性溶媒で洗浄される。いくつかの実施形態では、残留水分は滴定により決定される。いくつかの実施形態では、モレキュラーシーブを使用する乾燥工程は、残留水が２．５％以下になるまで繰り返すことができる。

【０１７２】

化合物Ｉを含有する有機層が乾燥され、実質的に水を含まないと決定された後、いくつかの実施形態では、約３部の総体積を得るために溶媒が除去される。いくつかの実施形態では、溶媒は蒸留により除去される。別の実施形態では、存在する化合物Ｉの量を計算するために、溶媒を減らす前または後に溶液がＨＰＬＣにより分析される。

【０１７３】

あるいは、ある実施形態では、化合物Ｉは、限定するものではないが、カルボジイミド、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシ－３，４－ジヒドロ－４－オキソ－１，２，３－ベンゾトリアジン、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、１－ヒドロキシ－７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール、２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ、Ｎ、Ｎ’、Ｎ’－テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート／ヘキサフルオロホスフェート、２－（６－クロロ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ、Ｎ、Ｎ’、Ｎ’－テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート、及び／または２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ、Ｎ、Ｎ’、Ｎ’－テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート、２－プロパンホスホン酸無水物、及び１，１’－カルボニルジイミダゾールなどの試薬を使用して、当該技術分野で広く公知のカップリング反応条件を用いて、化合物ＩＩ及び化合物ＩＩＩから合成される。

【０１７４】

化合物Ｉ－ＭｓＯＨの調製

化合物Ｉの濃縮された粗生成溶液に、いくつかの実施形態では、溶媒が約４部で添加される。ある実施形態では、使用される溶媒はアセトニトリルである。化合物Ｉを含有する溶液に、メタンスルホン酸（ＭｓＯＨ）が添加される。いくつかの実施形態では、ＭｓＯＨは１回で添加される。他の実施形態では、ＭｓＯＨは、ＨＰＬＣ分析によって決定され

る通り、化合物Ｉに対して約０．９当量～約１．５当量で使用される。ある実施形態では、ＭｓＯＨは約０．９７当量～約１．０２当量で使用される。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、ＭｓＯＨは、化合物Ｉ及びＭｓＯＨを含む溶液の中に、アセトニトリルまたは酢酸エチルなどの追加的な溶媒で洗浄される。反応混合物は、周囲温度で約３０分～約１時間撹拌される。過剰のＭｓＯＨは化合物Ｉのアミド結合の加水分解による化合物ＩＩ－ＯＨの形成に悪影響を及ぼし、そのため、化合物Ｉの正確な分析は、塩形成時に１：１の化学量論比を達成するために必要とされる存在する化合物Ｉの厳密な量及びＭｓＯＨの厳密な量を決定するために重要であることが発見された。ある実施形態では、アミド結合の加水分解を最小限にするために、化合物ＩとＭｓＯＨは１：１の比率で使用される。

【０１７６】

ある実施形態では、化合物Ｉを化合物Ｉ－ＭｓＯＨに変換する工程で使用される溶媒は、アルコール溶媒を含まない。反応中の残留レベルのアルコール溶媒（例えばメタノール、エタノール等）が化合物Ｉ－ＭｓＯＨのメシレートエステルによる汚染につながることが発見された。これらの得られるメシレートエステルは既知の変異原性物質である。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、結晶化前に、反応混合物は食塩水で洗浄され、３Åのモレキュラーシーブを用いて乾燥された。いくつかの事例では、反応混合物中に存在する微量の水が結晶化の発生を妨げ得る、及び／または化合物Ｉ－ＭｓＯＨの収率を低下させることが判明した。いずれの理論にも拘束されることを望むものではないが、より高い含水率を有する系に起因する低い収率は、化合物ＩＩ－ＯＨを与えるより速い加水分解速度のためであり、これはより高い含水率を有する試験におけるより高い濃度の母液で見出された。

【０１７８】

反応混合物から化合物Ｉ－ＭｓＯＨを結晶化させるために、いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの純粋な試料が種結晶として使用される。溶液は、種結晶の添加の有無に関わらず、いくつかの実施形態では、周囲温度で約６時間～約１０時間攪拌される。更に、いくつかの実施形態では、溶液は約０℃で約６時間～約１０時間撹拌される。いくつかの実施形態では、析出した結晶は濾過により回収される。いくつかの実施形態では、粗生成化合物Ｉ－ＭｓＯＨを得るために酢酸エチルなどの冷溶媒で結晶が洗浄される。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの粗結晶は、高温再結晶技術を用いて更に精製される。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの結晶は、溶媒（約１０部）に高温で溶解される。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの結晶は、約７０℃でアセトニトリルに溶解される。化合物Ｉ－ＭｓＯＨの高温溶液は約５０℃～約５５℃まで約１時間かけてゆっくりと冷却される。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの溶液に、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの純粋な試料の種結晶が約５０℃～約５５℃で添加される。いくつかの実施形態では、種結晶の添加の有無に関わらず、溶液は約５０℃～約５５℃で約４時間～約８時間撹拌される。高温溶液は、いくつかの実施形態では、約１時間かけて周囲温度まで冷却され、周囲温度で約６時間～約１０時間攪拌される。ある実施形態では、アセトニトリルからの化合物Ｉ－ＭｓＯＨの高温再結晶により、メシレートエステルを含む汚染物質が低減される。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの析出した結晶は濾過により回収される。別の実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの濾過された結晶はアセトニトリルで洗浄される。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの濾過された結晶は冷アセトニトリルで洗浄される。結晶の純度は、滴定及びＨＰＬＣにより分析される。必要に応じて、望みの純度が得られるまで高温再結晶を繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの濾過された結晶は、減圧下で乾燥される。別の実施形態では、乾燥された結晶は粉砕機及びジェットミルなどによって更に製粉される。

【０１８１】
顕微鏡下での化合物Ｉ－ＭｓＯＨ結晶の調査から、結晶の表面が時間と共に油が付いたようになったことが明らかになり、これは結晶表面上での加水分解の結果であると特定された。アセトニトリルは、化合物Ｉ－ＭｓＯＨよりも化合物ＩＩ－ＯＨの方が溶解し易い溶媒であることが判明した。そのため、再結晶の後に、濾過した結晶をアセトニトリルで洗浄することが有益である。化合物Ｉ－ＭｓＯＨもアセトニトリルにある程度は溶解することから、いくつかの実施形態では、結晶を洗浄するために冷アセトニトリルを使用する必要があり、洗浄の体積及び頻度は、約２部の体積～約３部の体積で約２回に限定すべきである。

【０１８２】
化合物Ｉまたは化合物Ｉ－ＭｓＯＨの加水分解は、水または酸の存在に影響を受けやすい。いくつかの実施形態では、反応混合物は、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの精製工程の前及び最中に実質的に水を含まない必要がある。別の実施形態では、反応混合物は、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの精製工程の前及びその最中に酸水溶液を実質的に含まない必要がある。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨの塩形成及び精製工程を通じて、穏やかな攪拌が維持される必要がある。

【０１８３】
いくつかの実施形態では、化合物Ｉまたは化合物Ｉ－ＭｓＯＨを得るための反応において使用される化合物ＩＩＩは光学的に純粋である。この場合、光学的に純粋な化合物Ｉまたは光学的に純粋な化合物Ｉ－ＭｓＯＨが得られることになる。ある実施形態では、化合物ＩＩＩは（Ｓ）－化合物ＩＩＩである。別の実施形態にでは、化合物Ｉ－ＭｓＯＨは（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨである。

【０１８４】
本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法、及びそれに続く本開示の化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成方法におけるその使用は、いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ、ＩＩ－ＯＨ、ＩＩＩ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、及びＭｓＯＨから生じるメシレートエステルを実質的に含まない、高純度の化合物Ｉ－ＭｓＯＨが得られる。いくつかの実施形態では、例えば本明細書に開示された本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、９６％超の純度になるであろう。別の実施形態では、例えば本明細書に開示された本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、９７％超の純度になるであろう。ある実施形態では、例えば本明細書に開示された本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、９８％超の純度になるであろう。別の実施形態において、例えば本明細書に開示された本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、９９％超の純度になるであろう。

【０１８５】
本開示の化合物ＩＩ－ＯＨの合成方法、及びそれに続く本開示の化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成方法におけるその使用は、いくつかの実施形態では、（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨ、ＲまたはＳの型の（Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ）、ＩＩ－ＯＨ、ＩＩＩ、ＶＩ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、及びＭｓＯＨから生じるメシレートエステルを実質的に含まない、高純度の、（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨが得られる。いくつかの実施形態では、例えば本明細書に開示された本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、９６％超の純度になるであろう。別の実施形態では、例えば本明細書に開示された本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、９７％超の純度になるであろう。ある実施形態では、例えば本明細書に開示された本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、９８％超の純度になるであろう。別の実施形態において、例えば本明細書に開示された本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、９９％超の純度になるであろう。

【０１８６】

別の実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、及びＩＸを含む各不純物を０．２％以下含有する。別の実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ及び化合物ＩＩ－ＯＨを含む各不純物を、１．０％以下、０．８％以下、０．６％以下、または０．４％以下含有する。別の実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、１，５００ｐｐｍ以下の化合物ＩＩＩを含有する。別の実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ、及びＩ－ＭｓＯＨ－Ｆを含む各不純物を０．３％以下含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＭｅＯＨから生じるメシレートエステルを０．００２％（２０ｐｐｍ）以下含有する。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、１５０ｍｇの用量に対して０．００２％（２０ｐｐｍ）以下のメシレートエステルを含有する。いくつかの実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、１５０ｍｇの用量に対して１５ｐｐｍ以下のメシレートエステルを含有する。ある実施形態では、化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、１５０ｍｇの用量に対して０．００１％（１０ｐｐｍ）以下のメシレートエステルを含有する。

【０１８７】

別の実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、及びＩＸを含む各不純物を０．３％以下含有する。別の実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ及び化合物ＩＩ－ＯＨを含む各不純物を０．５％以下含有する。別の実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、１，０００ｐｐｍ以下の化合物ＩＩＩを含有する。別の実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｅ、及びＩ－ＭｓＯＨ－Ｆ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、及びＩＸを含む各不純物を０．１５％以下含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＭｅＯＨから生じるメシレートエステルを０．００１％（１０ｐｐｍ）以下含有する。

【０１８８】

別の実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、及びＩＸを含む各不純物を０．０５％以下含有する。別の実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ及び化合物ＩＩ－ＯＨを含む各不純物を０．３０％以下含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ａ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｂ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｃ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｆ、Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｇ、ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、及びＩＸを含む各不純物を０．１％以下含有する。別の実施形態では、例えば本開示の方法により合成される化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、化合物Ｉ－ＭｓＯＨ－Ｄ及び化合物ＩＩ－ＯＨを含む各不純物を、０．１５％以下含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、１．０％以下の（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨを含有する。別の実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、０．５％以下の（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨを含有する。ある実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、０．２５％以下の（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨを含有する。ある実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、０．２０％以下の（Ｒ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨを含有する。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜９２１＞方法１Ｃによって測定される、５．０重量％以下の水分を含む。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－

ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜９２１＞方法１Ｃによって測定される、２．５重量％以下の水分を含む。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜９２１＞方法１Ｃによって測定される、２．０重量％以下の水分を含む。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜９２１＞方法１Ｃによって測定される、１．０重量％以下の水分を含む。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、２０重量％以下のメタンスルホン酸を含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、１５重量％以下のメタンスルホン酸を含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、１３重量％以下のメタンスルホン酸を含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、約５重量％～約１５重量％のメタンスルホン酸を含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、約１１重量％～約１３重量％のメタンスルホン酸を含有する。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、５００ｐｐｍ以下の残留溶媒としてのアセトニトリルを含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、４２５ｐｐｍ以下の残留溶媒としてのアセトニトリルを含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、４１０ｐｐｍ以下の残留溶媒としてのアセトニトリルを含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、３５０ｐｐｍ以下の残留溶媒としてのアセトニトリルを含有する。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、７５００ｐｐｍ以下の残留溶媒としての酢酸エチルを含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、５０００ｐｐｍ以下の残留溶媒としての酢酸エチルを含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、４０００ｐｐｍ以下の残留溶媒としての酢酸エチルを含有する。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、３００ｐｐｍ以下の残留溶媒としてのピリジンを含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、２００ｐｐｍ以下の残留溶媒としてのピリジンを含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、１００ｐｐｍ以下の残留溶媒としてのピリジンを含有する。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、７５０ｐｐｍ以下の残留溶媒としてのジクロロメタンを含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、６００ｐｐｍ以下の残留溶媒としてのジクロロメタンを含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、５００ｐｐｍ以下の残留溶媒としてのジクロロメタンを含有する。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される１．０ｐｐｍ以下のカドミウムの元素不純物及び／または１．０ｐｐｍ以下の鉛を含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開

示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される０．５ｐｐｍ以下のカドミウムの元素不純物及び／または０．５ｐｐｍ以下の鉛を含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される０．２５ｐｐｍ以下のカドミウムの元素不純物及び／または０．２５ｐｐｍ以下の鉛を含有する。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される２．０ｐｐｍ以下のヒ素の元素不純物を含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される１．５ｐｐｍ以下のヒ素の元素不純物を含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される１．０ｐｐｍ以下のヒ素の元素不純物を含有する。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される１０．０ｐｐｍ以下の水銀の元素不純物及び／または１０．０ｐｐｍ以下のコバルトを含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される５．０ｐｐｍ以下の水銀の元素不純物及び／または５．０ｐｐｍ以下のコバルトを含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される３．０ｐｐｍ以下の水銀の元素不純物及び／または２．５ｐｐｍ以下のコバルトを含有する。ある実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される２．０ｐｐｍ以下の水銀の元素不純物を含有する。ある実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される２．０ｐｐｍ以下のコバルトの元素不純物を含有する。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される２０．０ｐｐｍ以下のバナジウムの元素不純物及び／または２０．０ｐｐｍ以下のパラジウムを含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される１０．０ｐｐｍ以下のバナジウムの元素不純物及び／または１０．０ｐｐｍ以下のパラジウムを含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される５．０ｐｐｍ以下のバナジウムの元素不純物及び／または５．０ｐｐｍ以下のパラジウムを含有する。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される３０．０ｐｐｍ以下のニッケルの元素不純物を含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される２０．０ｐｐｍ以下のニッケルの元素不純物を含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される１０．０ｐｐｍ以下のニッケルの元素不純物を含有する。

【０２００】

いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される１５００ｐｐｍ以下のクロムの元素不純物を含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される１２５０ｐｐｍ以下のクロムの元素不純物を含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される

（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される１１００ｐｐｍ以下のクロムの元素不純物を含有する。ある実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される１０００ｐｐｍ以下のクロムの元素不純物を含有する。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される５００ｐｐｍ以下のモリブデンの元素不純物を含有する。いくつかの実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される３００ｐｐｍ以下のモリブデンの元素不純物を含有する。ある実施形態では、例えば本開示の方法により合成される（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨは、ＵＳＰ＜２３２＞により測定される２５０ｐｐｍ以下のモリブデンの元素不純物を含有する。

【実施例】

【０２０２】

別段の記載がない限り、化合物の純度は標準的なＨＰＬＣ分析を用いて評価した。例えば、４．６ｃｍ×１５０ｃｍ、５ミクロンの寸法を有するＣＡＰＣＥＬＬ　ＰＡＫ（登録商標）Ｃ１８カラム（Ｓｈｉｓｅｄｏ）をＰＤＡ２９０ｎｍ検出器と共に使用した。カラム温度は４０℃に設定し、２つの移動相はＡ：０．０５ＭのNH_4OAcを含む水１００％、及びＢ：アセトニトリル１００％であった。流量は１．０ｍＬ／分に設定し、１サンプルあたり約４５～６０分の測定時間で行った。注入量は１０μＬであった。別のシステムでは、Ｃｌａｒｋ装置をＰＤＡ２９３ｎｍ検出器と共に使用した。注入量は２０μＬであり、測定時間は１サンプルあたり１２０分であった。

【０２０３】

実施例１：$Pd(PPh_3)_4$系を用いた鈴木カップリングの最適化

表１に、$Pd(PPh_3)_4$触媒系を使用する化合物ＩＶと化合物Ｖ－ＯＭｅとの間の鈴木カップリング反応の最適化の試みが記載されている。表１に示されている反応では、化合物ＩＶ（５ｇ、１当量）、化合物Ｖ－ＯＭｅ（２当量）、及び塩基（６．３当量）を溶媒（化合物ＩＶに対してｖ／ｗの比率）中で使用し、加熱還流した。この一連の実験では、ほとんどの条件で生成物の再結晶の失速または失敗が観察されたものの、反応条件を変化させることで不純物の化合物ＶＩＩＩがいくらか減少する結果が$Pd(PPh_3)_4$系を使用して示された。

【表１】
表１

実験 #	触媒	塩基 溶媒(比率)	コメント
1	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 2.0 / 8.0 mol%	K_3PO_4 THF：水 (25:8)	3時間：50%の変換率 6時間：75%の変換率 化合物 VIII：0.25%
2	$Pd(PPh_3)_4$ 2.0 mol %	K_3PO_4 THF：水 (25:8)	4時間：65%の変換率 化合物 VIII：0.135%
3	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 2.0 / 8.0 mol%	K_3PO_4 THF：水 (25:8)	グリニャール 還流 27時間 4時間：64%の変換率 化合物 VIII：0.22%
4	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 2.0 / 8.0 mol%	K_3PO_4 THF：水 (25:8)	1当量のボロン酸エステルを使用 8時間：50%の変換率 化合物 VIII：0.11%
5	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 2.0 / 8.0 mol%	K_3PO_4 THF：水 (25:8)	還流ではなく45° Cで27時間 100%の変換率 化合物 VIII：0.15%
6	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 10.0 / 40.0 mol%	K_3PO_4 THF：水 (25:8)	4時間：100%の変換率 化合物 VIII：0.04% 結晶を生成するためのトリチュレーションは失敗

【０２０４】
実施例２：Ｐｄ触媒系を用いた鈴木カップリングの最適化
表２に、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$触媒系を使用する化合物ＩＶと化合物Ｖ－ＯＭｅとの間の鈴木カップリング反応の最適化の試みがまとめられている。表２に示されている反応では、化合物ＩＶ（５ｇ、１当量）、化合物Ｖ－ＯＭｅ（２当量）、及び塩基（６．３当量）を溶媒（化合物ＩＶに対してｖ／ｗの比率）中で使用し、加熱還流した。表２の結果によれば、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$／Ｐ（ｏ－ｔｏｌ）$_3$系は大幅に少ない量の触媒、大幅に少ない量のホスフィン配位子を使用し、概して常に進行し、失速が観察されることなく、更には脱気なしで２時間以内に完結した。Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$／Ｐ（ｏ－ｔｏｌ）$_3$触媒系は、もとのＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$触媒系と比較して、増加した収率及び増加した純度（＞９９％）で化合物ＩＩ－ＯＨを生成した。更に、この一連の実験では、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$系と比較して、反応条件を変化させることでは不純物の化合物ＶＩＩＩが有意に減少する結果が得られないことも示された。

【表２】

表２

実験#	触媒	塩基 溶媒(比率)	コメント
1	$Pd(OAc)_2$ 10.0 mol%	K_2CO_3 THF:water (25:8)	27時間: 17%の変換率 化合物VIII: 0.15%
2	$Pd(dba)_2/PtBu_3$ 2.0 /8.0 mol%	K_3PO_4 THF:水 (25:8)	4時間: 100%の変換率 化合物VIII: 0.15% 結晶を生成するためのトリチュレーションは失敗
3	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 2.0 /8.0 mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	2時間: 100%の変換率 化合物VIII: 0.08% 化合物II-OH[2] > 99%の純度
4	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 2.0 /8.0 mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	1時間: 100%の変換率 化合物VIII: 0.06% 化合物II-OH[2] > 99%の純度
5	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 1.0 /2.0 mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	100%の変換率 化合物VIII: 0.15% 化合物II-OH[2] > 99%の純度.
6	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 0.5 /1.0 mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	1.5時間 100%の変換率 化合物VIII: 0.13% 化合物II-OH[2] > 99%の純度
7	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 0.25 /0.5 mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	2時間: 100%の変換率 化合物VIII: 0.17%, 0.38%[1] 化合物II-OH[2] > 99%の純度
8	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 0.25 /0.5 mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	反応を4時間脱気　2時間: 100%の変換率 化合物VIII: 0.28% 化合物II-OH[2] > 99%の純度
9	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 0.25 /0.5 mol%	K_2CO_3 THF:水 (25:8)	反応を脱気せず 2時間: 100%の変換率 化合物VIII: 0.29% 化合物II-OH[2] > 99%の純度

２つの異なる試験の結果を示す。[2]化合物ＩＩ－ＯＨはトリチュレーションした。

【０２０５】

実施例３：再結晶を用いた化合物ＩＩ－ＯＨの合成

無水テトラヒドロフラン（ＴＨＦ、９部）をマグネシウム（０．１８５ｋｇ、２．１５当量）に添加し、溶液を１時間撹拌した。溶液の総体積が約３部になるまで蒸留によりＴＨＦを除去した。これに、無希釈の化合物ＶＩ（０．７７５ｋｇ、０．４当量）を添加し、溶液を２時間約６６℃まで加熱した。反応物を約５５℃まで冷却し、追加の無水ＴＨＦ（５部）を添加した。高温の溶液に無希釈の化合物ＶＩ（１．１６３ｋｇ、１．６当量）を１時間かけて添加し、混合物を約５５℃で約４時間撹拌してグリニャール試薬を形成し

た。ＨＰＬＣ分析が約１％未満の化合物ＶＩが残っていることを示した後、反応混合物を約－２５℃まで冷却した。冷却した反応混合物に無希釈のトリメトキシボラン（０．７３９ｋｇ、２．０当量）を２時間かけて少しずつ添加した。得られた混合物を－２５℃で１時間撹拌した後、約２０℃まで温め、１時間攪拌することで化合物Ｖ－ＯＭｅを得た。

【０２０６】

化合物Ｖ－ＯＭｅを含む反応混合物に、水（５．５部）中の炭酸カリウム（３．０６ｋｇ、６．２５当量）の溶液を１時間かけて少しずつ添加した。二相溶液を窒素で１時間脱気し、その後脱気を継続しながら酢酸パラジウム（０．００２ｋｇ、０．００２５当量）及びトリ－ｏ－トリルホスフィン（０．００５４ｋｇ、０．００５０当量）を添加した。引き続き、脱気を継続しながら化合物ＩＶ（１．２００ｋｇ、１．０当量）を添加した。得られた反応混合物を６５℃以下で４時間、またはＨＰＬＣ分析が２％以下の化合物ＩＶが残っていることを示すまで撹拌した。反応が完了したと見なされた後、これを周囲温度まで冷却した。

【０２０７】

ｐＨが約２．０～３．０に調節されるまで、反応混合物を塩酸水溶液を使用して酸性にした。酸性にした後、層を分離し、水層をトルエン（１０部）で抽出した。合わせた有機層を約６．５部の体積まで蒸留した後、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）（０．６ｗ／ｗ、０．７２０ｋｇ）及びＤｒａｃｏ　ＫＢＧ（０．３ｗ／ｗ、０．３６０ｋｇ、炭）を添加して約２０℃で３時間撹拌した。炭及びＣｅｌｉｔｅ（登録商標）を濾過によって取り除き、濾液を減圧下で濃縮することで、約３部の体積を得た。

【０２０８】

減らした溶液に、イソプロパノール（５部）を添加し、混合物を再び３部の体積まで濃縮した。得られたオイルに、１時間かけてヘプタン（１２部）を少しずつ添加した。得られた懸濁液を約２０℃で６時間撹拌し、結晶を濾過によって回収した。

【０２０９】

その後、濾過により集めた粗結晶を酢酸エチル（０．４部）及びイソプロパノール（３．６部）の中に７０℃で溶解した。温度が２０℃に到達するまで溶液の温度を１時間ごとに１０℃下げた。溶液を２０℃で４時間撹拌し、結晶を濾過により集め、ヘプタンで洗浄した。化合物ＩＩ－ＯＨを乾燥することで、０．９３８ｋｇの黄色固体を得た（収率５８．５％、純度９９．４２％）。

【０２１０】

ＨＰＬＣ純度法：

カラム：　ＣＡＰＣＥＬＬ　ＰＡＫ（登録商標）Ｃ１８、Ｓｈｉｓｅｄｏ、４．６×１５０ｃｍ、５ミクロン

検出波長：　ＰＤＡ２９０ｎｍ

カラム温度：　４０℃

移動相：　Ａ：０．０５ＭのＮＨ$_4$ＯＡｃを含む水１００％

Ｂ：ＡＣＮ１００％

流量：　１．０ｍＬ／分

測定時間：　４５分間

注入体積：　１０μＬ

グラジエント表：

【表Ａ】

時間（分）	%A	%B
0	90	10
5	90	10
8	10	90
10	10	90
11.01	90	10
20	90	10

化合物ＶＩ＝８．３分
化合物Ｖ＝２．３～２．６分（混合物中に３種：化合物Ｖ－（ＯＭｅ）２、化合物Ｖ－（ＯＭｅ）（$Ａｒ_1$）、及び化合物Ｖ－（$Ａｒ_1$）（$Ａｒ_2$））
化合物ＩＶ＝３．０分
化合物ＩＩ－ＯＨ＝８．３分；純度＝９９．４２％。
【０２１１】
実施例４：化合物ＩＩ－ＯＨの合成、系内で生成した化合物Ｖ対単離した結晶の化合物Ｖ－ＯＨ
ａ）２．０当量の化合物Ｖ－ＯＭｅの系内生成溶液；またはｂ）単離された結晶の化合物Ｖ－ＯＨを水／ＴＨＦの中に溶解させることにより調製した２．０当量の化合物Ｖ－ＯＭｅの水／ＴＨＦ溶液；のいずれかを含む反応混合物に、炭酸カリウム（３．０３ｇ、６．２５当量）の水（５．５部）溶液を１時間かけて少しずつ添加した。二相溶液を窒素で１時間脱気し、その後、脱気を継続しながら酢酸パラジウム（０．００２ｇ、０．００２５当量）及びトリ－ｏ－トリルホスフィン（０．００４５ｇ、０．００５０当量）を添加した。引き続き、脱気を継続しながら化合物ＩＶ（１．００ｇ、１．０当量）を添加した。得られた反応混合物を６５℃以下で４時間、またはＨＰＬＣ分析が２％以下の化合物ＩＶが残っていることを示すまで撹拌した。反応が完了したと見なされた後、これを周囲温度まで冷却した。
【０２１２】
ｐＨが約２．０～３．０に調節されるまで、塩酸水溶液を使用して反応混合物を酸性にした。酸性にした後、層を分離し、水層をトルエン（１０部）で抽出した。合わせた有機層を約６．５部の体積まで蒸留した後、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）（０．６ｗ／ｗ、０．６００ｋｇ）及びＤｒａｃｏ　ＫＢＧ（０．３ｗ／ｗ、０．３００ｋｇ、炭）を添加して約２０℃で３時間撹拌した。炭及びＣｅｌｉｔｅ（登録商標）を濾過によって取り除き、濾液を減圧下で濃縮することで、約３部の体積を得た。
【０２１３】
減らした溶液に、イソプロパノール（５部）を添加し、混合物を再び３部の体積まで濃縮した。得られたオイルに、１時間かけてヘプタン（１２部）を少しずつ添加した。得られた懸濁液を約２０℃で６時間撹拌し、結晶を濾過によって回収した。化合物ＩＩ－ＯＨを乾燥することで黄色固体を得た（表３に収率、純度、及び関連する物質を示す）。表３に示されている純度を評価するために実施例３からのＨＰＬＣ条件を使用した。

【表３】
表３

条件	系内で生成した化合物 V-OMe	単離した結晶の化合物 V-OH
化合物 II-OH の収率(%)	70	67
HPLC による生成物の分析		
化合物 IV-OH（%面積）	0.01	0.00
化合物 II-OH-A （%面積）	0.07	0.00
化合物 II-OH-B （%面積）	0.05	0.00
化合物 II-OH（%面積）	99.21	99.71
化合物 II-OH-C （%面積）	0.16	0.06
化合物 VIII（%面積）	0.10	0.00

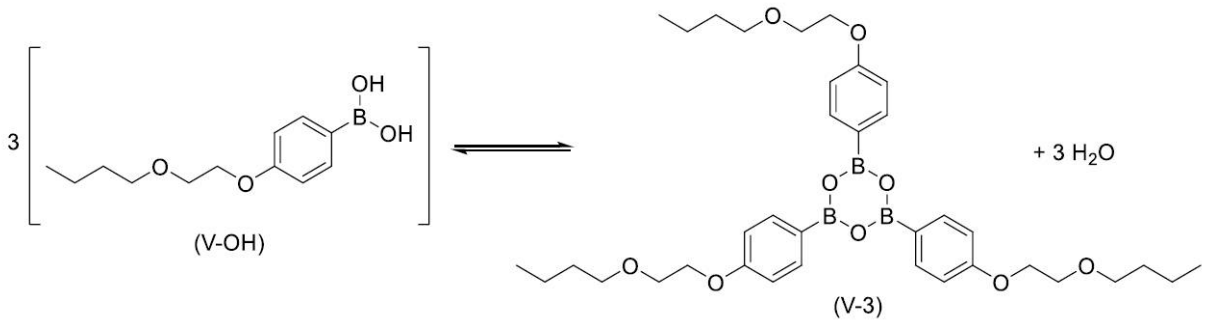
【０２１４】
表３は、化合物ＩＶとの反応で単離した結晶の化合物Ｖ－ＯＨを使用すると、不純物、すなわち化合物ＩＶ－ＯＨ、化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ、化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ、化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ、及び化合物ＶＩＩＩが減ることを示している。特に、化合物ＩＶ－ＯＨ、化合物ＩＩ－ＯＨ、化合物ＯＨ－Ｂ、及び化合物ＶＩＩＩの存在は検出限界未満に減少した。更に、化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃの存在も０．１６％から０．０６％へと大幅に減少した。
【０２１５】
これまでの合成では、化合物ＩＩ－ＯＨを調製するための化合物ＩＶとの反応において化合物Ｖ－ＯＭｅの系内生成溶液が利用されていた。この反応は、不純物である化合物ＩＶ－ＯＨ、化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ、化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ、化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃ、及び／または化合物ＶＩＩＩを生成し、これらは除去するのがとても困難であり、不純物規格を満たす化合物ＩＩ－ＯＨを得るために複数回の再結晶精製を必要とする。例えばＷＯ２０１６／１０５５２７を参照のこと。この刊行物の内容は、全ての意図される目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０２１６】
そのため、化合物Ｖ－ＯＭｅの系内生成溶液を、単離された結晶の化合物Ｖ－ＯＨから調製された溶液で置き換えることによって、化合物Ｖ－ＯＨの精製プロセスが大幅に減少した。いくつかの実施形態では、単離された結晶の化合物Ｖ－ＯＨを化合物ＩＶとの反応で使用する場合、１回の精製工程のみが必要とされる。ある実施形態では、化合物ＩＩ－ＯＨの純度は、化合物Ｖ－ＯＭｅの系内生成溶液から化合物ＩＶとの反応で調製された化合物ＩＩ－ＯＨの純度と比較した場合、単離された結晶の化合物Ｖ－ＯＨから化合物ＩＶとの反応で調製された場合の方が大きい。
【０２１７】
ある実施形態では、単離された結晶の化合物Ｖ－ＯＨから調製された化合物ＩＩ－ＯＨは、約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ、約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ、及び／または０．１０％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを有する。また別の実施形態では、単離された結晶の化合物Ｖ－ＯＨから調製された化合物ＩＩ－ＯＨは、約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ａ、約０．０１％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｂ、及び０．１０

％以下の化合物ＩＩ－ＯＨ－Ｃを有する。

【０２１８】

実施例５：化合物Ｖ－ＯＨ及び化合物Ｖ－３

【化１３】



【０２１９】

化合物Ｖ－３は、高温で化合物Ｖ－ＯＨを長時間乾燥させる間に形成され、結果として水が失われた。化合物Ｖ－ＯＨを乾燥させて約０．５％未満の乾燥減量（ＬＯＤ）にすると、化合物Ｖ－３の形成が観察された。図２に示すように、化合物Ｖ－３（上のスペクトル）は８．１～８．２ｐｐｍの領域の^{1}Ｈ　ＮＭＲのダブレットによって特徴付けらる一方で、化合物Ｖ－ＯＨ（下のスペクトル）は７．８～７．６ｐｐｍ領域の^{1}Ｈ　ＮＭＲのダブレットによって特徴付けられる。図３は、図２の^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルの芳香族領域を示す。化合物Ｖ－３の^{1}Ｈ　ＮＭＲ試料にD_2Oを添加すると、水の存在下での化合物Ｖ－３の化合物Ｖ－ＯＨへの変換が観察された（図２、中央のスペクトル）。

【０２２０】

上で示されたように、化合物Ｖ－３は水性条件下で容易に化合物Ｖ－ＯＨへと変換される。そのため、ある実施形態では、化合物Ｖ－３と化合物Ｖ－ＯＨは互いに交換して使用することができ、あるいは化合物ＩＩ－ＯＨを調製するための化合物ＩＶとの反応における混合物として使用することができる。ある実施形態では、化合物Ｖ－３が化合物ＩＶとの反応で使用される場合には、約３分の１のモル当量（化合物Ｖ－ＯＨに対して）が必要とされる。

【０２２１】

実施例６：化合物Ｉ－ＭｓＯＨの合成

化合物ＩＩ－ＯＨ（３４．７ｋｇ、１．０当量）をジクロロメタン（５部）に溶解し、約１０～１５℃まで冷却した。無希釈の塩化チオニル（１０．１ｋｇ、１．１０当量）を１０分かけて少しずつ添加し、混合物を約１０～１５℃で３時間撹拌した。ＨＰＬＣ分析が３％以下の化合物ＩＩ－ＯＨが残っていることを示した後、反応混合物を０℃まで冷却した。ジクロロメタン（６部）中の（Ｓ）－化合物ＩＩＩ（２１．２ｋｇ、１．０５当量）及びピリジン（２１．３ｋｇ、３．５当量）の溶液を別途調製し、０℃まで冷却した。（Ｓ）－化合物ＩＩＩの溶液に、酸塩化物溶液を０℃でゆっくり添加し、５時間撹拌した。

【０２２２】

化合物ＩＩ－Ｃｌが０．５％以下であることを示すＨＰＬＣ分析によって示される反応の完了の後、水（１０部）中のクエン酸（２７．７ｋｇ、１．７当量）の冷却溶液を、内部温度を０℃に維持しながら３０分かけて添加した。ジクロロメタンを減圧下で約１３部の総体積まで除去し、次いで酢酸エチル（５部）を添加し、再び体積を圧力下で約１３部まで減らした。得られた残渣を酢酸エチル（１０部）で抽出し、有機層を水（１０部）中の重炭酸ナトリウム水溶液（４１．７ｋｇ、６．４５当量）で洗浄し、洗浄を繰り返した。有機層を食塩水（１０部）で更に洗浄する。

【０２２３】

得られた有機層に、３Åの粉末状モレキュラーシーブ（１００重量％、３４．８ｋｇ）を添加し、スラリーを２０時間撹拌し、その後濾過した。フィルターケーキを酢酸エチル

（２部）で洗浄した。化合物Ｉを含有する乾燥した有機層をＨＰＬＣにより分析することで、存在する量を決定した。この溶液にアセトニトリル（４部）を添加し、次いでメタンスルホン酸（６．９ｋｇ、１．０１当量）を１回で加えた。酢酸エチル（１部）を用いて全てのメタンスルホン酸を移動させた。混合物を２０℃で約３０分間攪拌した。

【０２２４】

その後、反応混合物に（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨの種結晶を添加し、混合物を２０℃で８時間撹拌した。析出した結晶を濾過により集め、冷却した酢酸エチル（１部）で洗浄した。粗結晶を７０℃でアセトニトリル（１０部）に溶解し、溶液を１時間かけて５０～５５℃に冷却し、（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨの種結晶を添加した。溶液を５０～５５℃で６時間撹拌し、次いで１時間かけて２０℃まで冷却し、その後８時間撹拌した。析出した結晶を濾過により集め、冷却したアセトニトリルで２回洗浄した（各２．５部）。結晶を乾燥させることで、４７．７２ｋｇの（Ｓ）－化合物Ｉ－ＭｓＯＨを鮮やかな黄色の固体として得た（収率７８％、純度９９．１０％）。その後乾燥した結晶を粉砕機及びジェットミルで粉砕することで最終生成物の組成物を得た。

【０２２５】

ＨＰＬＣ純度法：

カラム：　ＣＡＰＣＥＬＬ　ＰＡＫ（登録商標）Ｃ１８、Ｓｈｉｓｅｄｏ、４．６×１５０ｃｍ、５ミクロン

検出波長：　ＰＤＡ２９０ｎｍ

カラム温度：　４０℃

移動相：　Ａ：０．０５ＭのＮＨ$_4$ＯＡｃを含む水１００％

Ｂ：ＡＣＮ１００％

流量：　１．０ｍＬ／分

測定時間：　６０分間

注入体積：　１０μＬ

グラジエント表：

【表Ｂ】

時間(分)	%A	%B
0	55	45
20	55	45
25	95	5
48	95	5
50	55	45
60	55	45
61	55	45
62	55	45

化合物II-OH= 18.54分

化合物I/化合物I-MsOH= 26.05

【０２２６】

上の説明は、例示的な実施形態及び実施例の典型に過ぎないことを理解すべきである。読み手の便宜のために、上の説明は、全ての可能な実施形態うちの限定的な数の典型的な例、本開示の原理を教示する例に焦点が当てられている。この説明では、全ての可能な変形形態、更には記載されたそれらの変形形態の組み合わせを網羅的に列挙する試みはなされていない。代替の実施形態が本開示の特定の部分について提示されていない場合があるこ

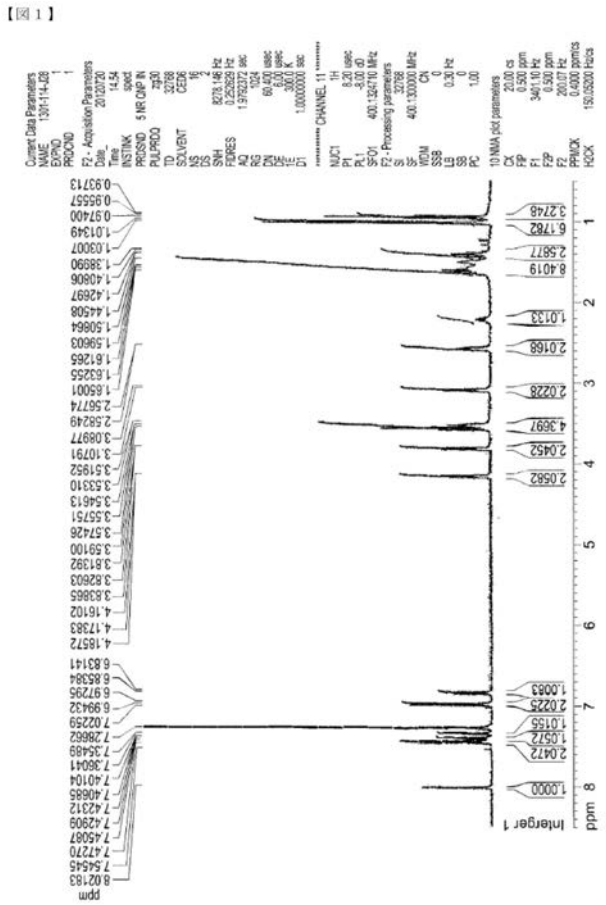
と、あるいは更なる未記載の代替の実施形態が一部について利用可能な場合があることは、それらの代替実施形態を請求項から除外するものであると見なされるべきではない。当業者であれば、これらの記載されていない実施形態の多くは、本開示の原理の適用における差異ではなく、技術及び材料の差異を含むことを理解するであろう。したがって、本開示は、以降の請求項に記載されている範囲未満に限定されることを意図するものではない。

【０２２７】

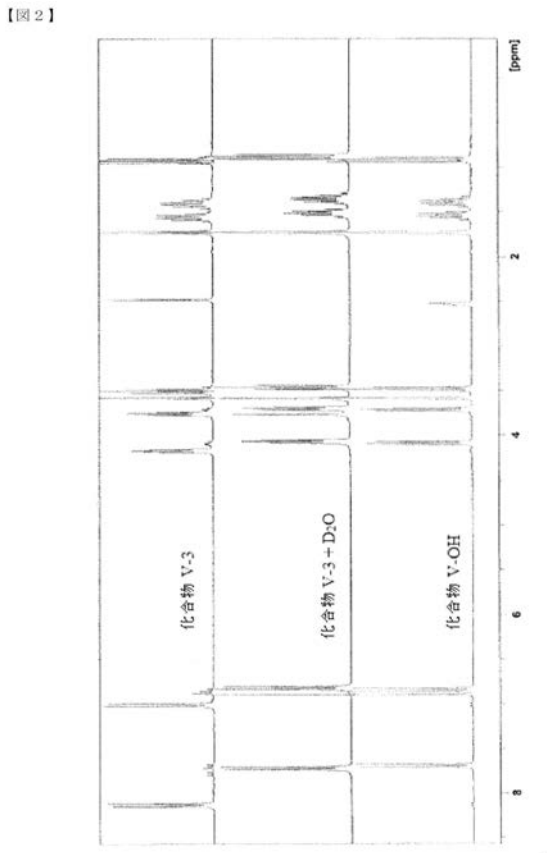
参照による組み込み

本明細書に引用されている全ての参考文献、論文、刊行物、特許、特許刊行物、及び特許出願は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。しかし、本明細書で引用されている全ての参考文献、論文、刊行物、特許、特許刊行物、及び特許出願の記述は、これらが有効な先行技術を構成するということまたは世界のいずれかの国における技術常識を形成していることの承認または何らかの形の示唆ではなく、またそのように解釈すべきではない。

【図１】

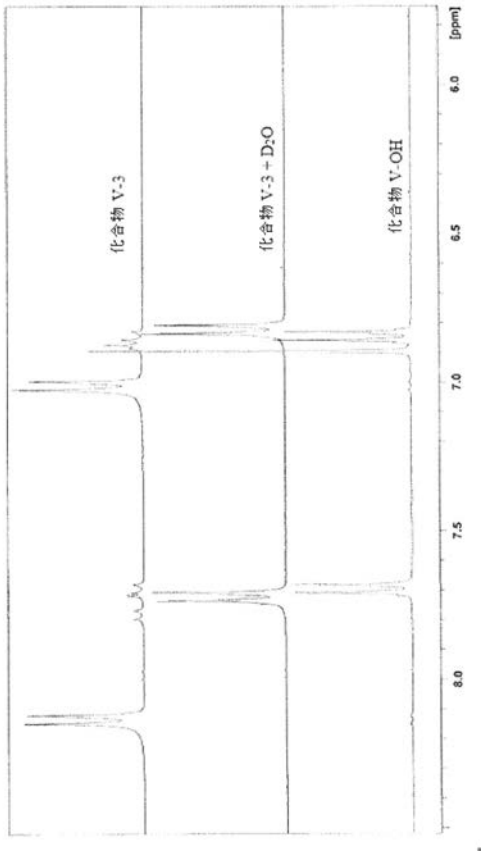


【図２】



【図３】

【図３】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US17/38460

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/395, 31/403 (2017.01)
CPC - A61K 31/395, 31/403

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/0259876 A1 (SHIRAISHI, M et al) 23 December 2004; paragraphs [0004], [0067], [0377], [0402], [0496], [0555], [0580], [0706]	19
Y	US 2009/0221583 A1 (BISCHOFF, A et al) 3 September 2009; paragraphs [0512], [0623]	19
A	WO 2016/040860 A1 (TOBIRA THERAPEUTICS, INC) 17 March 2016; abstract; paragraphs [0020], [0064]; figures 1, 3	1-16, 17/1-16, 18/1-16, 20, 21/19-20, 31-47, 48/31-47, 53-55, 56/53-55
A	US 2005/0107606 A1 (TAWADA, H et al) 19 May 2005; paragraphs [0190]-[0191], [0278]-[0279], [0289]	1-16, 17/1-16, 18/1-16, 21/19, 31-47, 48/31-47, 53-55, 56/53-55
A	US 8,598,349 B2 (ODA, S et al) 3 December 2013; column 24, lines 50-55	20, 21/20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 August 2017 (21.08.2017)	31 AUG 2017
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US17/38460

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 22-30, 49-52, 57-59
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者 モラ, ニコラス
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７０５４, パーシッパニー, インターペース パークウェイ ４００, トビラ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 フィアシヴォンサ, パシット
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７０５４, パーシッパニー, インターペース パークウェイ ４００, トビラ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

Ｆターム(参考) 4C034 EC02
4C086 AA03 BC33
4H039 CA41 CD20 CD90